

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

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

Osimertinib

Vom 15. September 2016

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten.....	21
4.	Verfahrensablauf	21
5.	Beschluss	24
6.	Anhang	34
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	34
B.	Bewertungsverfahren.....	40
1.	Bewertungsgrundlagen	40
2.	Bewertungsentscheidung.....	40
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
2.2	Nutzenbewertung	40
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	40
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40
2.2.4	Therapiekosten	40
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	41
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	42
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49

5.1	Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	49
5.2	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	148
5.3	Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der deutschen Krebsgesellschaft e.V.	155
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	164
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	187
5.6	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	202
5.7	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	209
5.8	Stellungnahme der Roche Pharma AG	216
D.	Anlagen	222
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	222
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	246
3.	Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung zur schriftlichen Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	391

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Osimertinib ist der 15. März 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. März 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Rele-

vanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Osimertinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osimertinib (Tagrisso®) laut Fachinformation

TAGRISSE ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Osimertinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für

1) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:

- a) eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
(unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie)

oder gegebenenfalls

Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.

- b) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt:
Best-Supportive-Care

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)

oder

Patienten mit ECOG-Performance-Status 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

(nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

- Docetaxel oder Pemetrexed
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
oder
- Gefitinib oder Erlotinib
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Osimertinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Cisplatin, Docetaxel, Paclitaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin aus der Wirkstoffklasse der Zytostatika zugelassen, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich Carboplatin im Off-label-Use verordnungsfähig ist. Zudem sind im vorliegenden Anwendungsgebiet aus der Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Ceritinib, Crizotinib und Nintedanib sowie die VEGF-Antikörper Ramucirumab (in Kombination mit Docetaxel) und Bevacizumab sowie die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab zugelassen.

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:
- Ramucirumab (NSCLC): Beschluss vom 1. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Nivolumab (NSCLC): Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.
- Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 30. Juni 2014): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie
- zu 4. Da EGFR-positive Tumore in der Regel einen negativen Status der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, wurden Therapieoptionen zur Behandlung von ALK-positiven Tumoren für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen. Zudem handelt es sich bei den Tumoren mit aktivierenden EGFR-Mutationen tumorhistologisch überwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewandt werden.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Patiententeilpopulation 1: Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor

Bei einem hohen Anteil der Patienten, die zunächst auf eine EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapie angesprochen und im Verlauf der Therapie eine Resistenz entwickelt haben, wird eine T790M-Mutation in Tumorbiopsien festgestellt. Hiervon ausgehend wird eine T790M-Mutation als ein zugrunde liegender Mechanismus in Form der erworbenen Resistenz für eine im Verlauf der EGFR-TKI-Therapie auftretenden Resistenz gegenüber EGFR-TKIs der ersten und zweiten Generation diskutiert.

Allgemein ist nach Beendigung der Erstlinientherapie die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treiber-Mutationen und dem Therapiewunsch des Patienten. Hinsichtlich des Stands der medizinischen Erkenntnisse für die Therapiesituation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI ist festzustellen, dass konkret für diese Behandlungssituation keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vorliegt. Nach entsprechenden Therapieempfehlungen in Leitlinien werden für diese Behandlungssituation grundsätzlich jene Behandlungsoptionen in Betracht gezogen, die auch bei Patienten ohne EGFR-Mutation-positive Tumoren angewandt werden. Die Patienten werden in der Regel mit einer Chemotherapie weiterbe-

handelt, sofern diese infrage kommt, vor allem unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten. Als Chemotherapie kommen dabei grundsätzlich Platinbasierte Kombinationschemotherapien als auch Monochemotherapien in Betracht. Allerdings lässt sich nach den Leitlinien, auch vor dem Hintergrund eines potentiell fortgeschrittenen Krankheitsverlaufes bei einer zuvor abgeschlossenen EGFR-TKI-Therapie, keine Standard-Chemotherapie ableiten, die regelhaft zu präferieren wäre. Auch ist bislang bei der Anwendung von mehreren Chemotherapien nach EGFR-TKI-Therapie die Frage nach der am besten geeigneten Sequenz offen.

Hierauf basierend wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes bestimmt, unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie. Carboplatin ist nicht für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Die Anwendung eines EGFR-TKI in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed sowie Gemcitabin nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.

Für Patienten, die nach EGFR-TKI-Therapie bereits eine Chemotherapie erhalten haben (Drittlinie) und für die eine weitere Chemotherapie prinzipiell infrage kommt, wird eine Best-Supportive-Care als eine alternative Behandlungsoption zu einer weiteren Chemotherapie erachtet.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie keine Behandlungsoption darstellt. Dies kann insbesondere aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes der Fall sein. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

Patiententeilpopulationen 2 und 3 mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation

Aus der Literatur liegen Angaben dafür vor, dass eine T790M-Mutation bereits vor einer EGFR-TKI-Therapie vorliegen kann. Die Prävalenz für eine solche *de novo*-T790M-Mutation bei EGFR-TKI-naiven Patienten scheint jedoch sehr niedrig zu sein (ca. 1 % der Patienten)². Nach dem derzeitigen Kenntnisstand lässt sich nicht hinreichend beurteilen, welche Bedeutung einer *de novo*-T790M-Mutation hinsichtlich Prognose und Therapie zukommt, insbesondere was die Indikation für eine EGFR-TKI-Therapie angeht, sofern neben der *de novo*-T790M-Mutation auch andere EGFR-TKI-aktivierende Mutationen vorliegen, wofür entsprechende Berichte in der Literatur vorliegen. Auch unter Berücksichtigung von Aspekten wie einer genetischen Heterogenität des Tumors und Limitationen der molekularen Diagnostik kann ein EGFR-TKI bei Vorliegen von EGFR-TKI-aktivierenden Mutationen neben einer *de novo*-T790M-Mutation gegebenenfalls angezeigt sein. Aus diesen Erwägungen heraus wird für die Patiententeilpopulationen 2 und 3 neben der zytotoxischen Chemotherapie auch die

² S. 128 des europäischen öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) von Osimertinib (Tagrisso[®]) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom 17. 12.2015

Behandlungsoption einer EGFR-TKI-Therapie in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Vor dem Hintergrund, dass unklar ist inwieweit EGFR-TKI-naive Patienten gegenwärtig routinemäßig auf eine T790M-Mutation getestet werden, lässt sich derzeit nicht abschließend beurteilen, welche Relevanz die Patiententeilpopulationen 2 und 3 in der Versorgungsrealität Patientengruppen genau haben.

2. Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zählt eine Behandlung mit einem EGFR-TKI Gefitinib, Erlotinib oder Afatinib nach den vorliegenden Leitlinien und der Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten zum Therapiestandard. Für Afatinib wurde zudem eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V durchgeführt, in der ein erheblicher Zusatznutzen für die Gruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 festgestellt wurde (Beschluss vom 5. November 2015). Vor diesem Hintergrund und basierend auf den oben dargelegten Erwägungen zur T790M-Mutation, wird neben der zytotoxischen Chemotherapie auch die Behandlungsoption einer EGFR-TKI-Therapie in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

Daneben kommt für Patienten mit NSCLC in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand grundsätzlich eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie in Betracht, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien und der Evidenz nicht eindeutig beantwortet; teils wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei ECOG-PS 2 als Option empfohlen, teils werden diesbezüglich keine Aussagen getroffen. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse, die explizit dieser Fragestellung nachgeht, sprechen für diese Therapieoption auch bei Patienten mit ECOG-PS 2³. Insbesondere für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

3. Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

³ 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): 209-14

Allgemein ist nach Beendigung der Erstlinientherapie die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treiber-Mutationen und dem Therapiewunsch des Patienten. Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie, die aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und zuvor noch nicht mit einem EGFR-TKI behandelt worden sind, wird, bei limitierter Evidenz aus klinischen Studien für diese Therapiesituation, eine Behandlung mit den EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib oder Erlotinib in den Leitlinien einheitlich empfohlen. Dabei geht aus den Leitlinienempfehlungen keine Präferenz für einen der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren hervor. Vor diesem Hintergrund und basierend auf den oben dargelegten Erwägungen zur T790M-Mutation, wird neben der zytotoxischen Chemotherapie auch die Behandlungsoption einer EGFR-TKI-Therapie in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

Eine weitere Chemotherapie, nach einer Platin-basierten Chemotherapie in der Vortherapie, wird in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Eine Überlegen- oder Unterlegenheit im therapeutischen Nutzen der Tyrosinkinase-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht festzustellen, weshalb diese Therapieoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen erachtet werden.

Mit Nintedanib steht eine weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist. Dies kann insbesondere aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes der Fall sein. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet:

1.a) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung dessen, dass derzeit noch keine Ergebnisse aus der aktuell laufenden direkt vergleichenden Phase-III-Studie AURA3 verfügbar sind, legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation 1a Studien niedrigerer Evidenzstufe und darauf basierenden

Analysen in Form von zwei historischen Vergleichen gegen eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib vor. Ein historischer Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Phase-II-Zulassungsstudien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und den Patienten mit einer T790M-Mutation aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS. Der andere historische Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Studien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und Patienten aus den Chemotherapie-Armen mehrerer Studien. Gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care führt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich mit der Studie LUX-Lung 1 durch.

Der Osimertinib-Arm in allen historischen Vergleichen wird von den beiden derzeit noch laufenden Studien AURAex (D5160C00001) und AURA2 (D5160C00002) gebildet, wobei der vorliegenden Nutzenbewertung die jeweiligen Datenschnitte von Mai 2015 zugrunde gelegt sind. AURAex ist der Phase-II-Extensionsteil der offenen, einarmigen multizentrischen Phase-II-Zulassungsstudie AURA von Osimertinib und startete im Februar 2013. Von den in AURA eingeschlossenen erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-mutationspositivem NSCLC, die während einer Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Progression hatten, wurden insgesamt 201 Patienten mit einer zentral nachgewiesenen T790M-Mutation in die Studie AURAex eingeschlossen. Die Studie AURA2, die im April 2014 begann, ist ebenfalls eine offene, einarmige multizentrische Phase-II-Studie, in der 210 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-T790M-mutationspositiven NSCLC, eingeschlossen wurden, die nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Progression erfahren haben. In beiden Studien AURAex und AURA2 wurden ausschließlich Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eingeschlossen (WHO-Performance Status von 0 oder 1) und erfolgten Datenschnitte im Januar, Mai und November 2015. In beiden Studien gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Anzahl der vorherigen Therapielinien, sodass die Behandlung mit Osimertinib in Zweitlinie und späteren Therapielinien erfolgte, wobei die Patienten auch entsprechend der Therapielinien stratifiziert wurden. Die Behandlung erfolgte bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder Progression, konnte aber auch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Bei bestimmter Toxizität musste die Dosis angepasst oder die Behandlung ggf. abgesetzt werden. Die Nachbeobachtung in beiden Studien ist noch nicht abgeschlossen.

Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS:

IMPRESS ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Behandlung mit Gefitinib in Kombination mit einer Platin-haltigen Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin gegenüber einer alleinigen Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin (Chemotherapie-Arm) verglichen wurde. In die im März 2012 gestartete, noch laufende Studie wurden 265 erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutationspositiven NSCLC, die während einer Erstlinientherapie mit einer Gefitinib-Monotherapie eine Progression erfahren haben, randomisiert, davon 132 Patienten in den Chemotherapie-Arm. Im Gegensatz zu den Studien AURAex und AURA2 erfolgte die Chemotherapie ausschließlich als Zweitlinientherapie nach EGFR-TKI-Vorbehandlung, da vorherige Chemo- bzw. systemische Therapien nicht erlaubt waren. Die Patienten wurden zwar unabhängig vom T790M-Mutationsstatus eingeschlossen, jedoch wurde die T790M-Mutation im Rahmen eines explorativen Studienziels untersucht, sodass 61 Patienten im Chemotherapie-Arm eine T790M-Mutation aufwiesen (46 %) und somit im Anwendungsgebiet von Osimertinib liegen. Auch wenn mit dem Anteil der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation die richtige Teilpopulation im Chemotherapie-Arm untersucht wurde, sind daraus lediglich jene Daten für den historischen Vergleich relevant, für die diese eine Chemotherapie-Option (Pemetrexed und Cisplatin) die am besten geeignete Therapieoption darstellt – und dies auch nur für Patienten in der Zweitlinie. Die Patienten mussten für eine Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed geeignet sein, wobei sich jedoch

in den Studienunterlagen keine Angaben dazu fanden, wann von einer Eignung für Cisplatin und Pemetrexed ausgegangen wurde. Der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Datenschnitt von Mai 2015 zugrunde gelegt.

Um den Unterschieden zwischen den eingeschlossenen Studienpopulationen aus den verschiedenen Studien zu begegnen, adjustierte der pharmazeutische Unternehmer Störgrößen durch *post hoc* selektierte, in den Studien beobachtete Patientencharakteristika mittels „Propensity Score Matching“. Dadurch konnten jedoch relevante Anteile der Patientenzahlen beim Vergleich der Zweitlinie im Osimertinib-Arm (ca. 28 %) und im Vergleichsarm der IMPRESS-Studie (ca. 15 %) nicht berücksichtigt werden. Da ferner unklar ist, ob diese Selektion die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht verringert, wird durch diese Adjustierung der beobachteten Patientencharakteristika nicht die Ergebnissicherheit einer randomisierten klinischen Studie (RCT) oder eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von RCT erreicht. Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai 2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht:

Einzig in den Time-to-Event-Analysen der schweren UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 (sowohl gesamt als auch bei einzelnen spezifischen UE) zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse (z. B. Gesamtrate schwere UE für den Vergleich Zweitlinie der Studien AURA vs. IMPRESS: HR 0,26 [0,13; 0,53]; $p < 0,001$), wobei jedoch auch dieser Unterschied allein auf einer systematischen Verzerrung beruhen kann. Die Studienberichte und Studienprotokolle der AURA-Studien unterschieden sich hinsichtlich der Erfassungsmethodik unerwünschter Ereignisse. Dabei wurden jedoch nicht alle auf Untersuchungen beruhenden unerwünschten Ereignisse als solche gezählt, auch wenn diese CTCAE-Kriterien des Schweregrades 3 und höher erfüllten. Im Besonderen sind in den AURA-Studienberichten Laborwertveränderungen in der Zahl neutrophiler Granulozyten erfasst worden, die mit einem CTCAE-Schweregrad von 3 und höher aufgetreten sind, wobei sich jedoch die Gesamtheit der mit der Neutrophilen-Zahl assoziierten CTCAE-Grad-3-Ereignisse nicht in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse niederschlägt. Im Gegensatz dazu wurden in der IMPRESS-Studie alle unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher in die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse eingestuft. Im Vergleich der Studien IMPRESS und AURA entsteht durch die Unterschiede in der Erfassungsmethodik unerwünschter Ereignisse ein zusätzlicher systematischer Fehler, durch den die Ergebnisse zugunsten von Osimertinib verzerrt werden.

Insgesamt ist die Ergebnissicherheit der Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS nach der Adjustierung so schwach, dass diese Daten für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können.

Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit Patienten aus Chemotherapie-Armen mehrerer Studien:

Für einen weiteren historischen Vergleich gegen die Chemotherapie nach Maßgabe zieht der pharmazeutische Unternehmer Chemotherapie-Arme aus mehreren Studien heran: aus der RCT IMPRESS mit der Gesamtpopulation, d.h. ohne Berücksichtigung des T790M-Mutationsstatus, der RCT Halmos *et al.* 2015 und sieben retrospektiven Studien.

In keiner der Studien wurde der T790M-Mutationsstatus berücksichtigt. Damit liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebietes von Osimertinib. Es wurden keine Nachweise vorgelegt, dass die in den Studien gewonnenen Ergebnisse auf Basis der gemischten Population mit und ohne T790M-Mutation auf die Zielpopulation mit T790M-Mutation übertragbar sind. Zudem entspricht in

den meisten der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war oder keine ausreichenden Angaben verfügbar waren, um klare Aussagen zur zulassungskonformen Anwendung treffen zu können. Schließlich lagen nur für einen Teil der Studien verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, mit Ausnahme der IMPRESS-Studie dabei nur zum Gesamtüberleben. Ungeachtet der fehlenden Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in der Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Hauptanalysen nicht statistisch signifikant. Der pharmazeutische Unternehmer führt zusätzlich Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener Modelle durch, die jedoch in keinem Fall Ergebnisse in einer Größenordnung aufzeigen, die sich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären ließen.

Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus mehreren Chemotherapie-Armen für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und können für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care mit der Studie LUX-Lung 1:

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) zieht der pharmazeutische Unternehmer den Kontrollarm (Placebo + BSC) der Studie LUX-Lung 1 heran. LUX-Lung 1 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase IIb/III-Studie, die von April 2008 bis Oktober 2013 lief und in die 585 erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die bereits eine oder zwei Chemotherapien erhalten haben und nach einer mind. 12-wöchigen EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben, eingeschlossen und mit Afatinib oder Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, behandelt wurden. Die Studie wurde jedoch nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib durchgeführt, da nur für 25 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe (48 von 195 Patienten) Angaben zum EGFR-Mutationsstatus vorliegen, wobei nur bei 34 dieser 48 Patienten (71 %) eine aktivierende EGFR-Mutation nachweisbar war und von den 34 Patienten wiederum nur 4 dieser Patienten (11 %) eine T790M-Mutation aufwiesen. Insgesamt ist daher mit 4 von 195 Patienten aus der Placebo-Gruppe (2 %) nur ein sehr geringer Anteil der Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, wobei für diese aus der Studie LUX-Lung 1 keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Placebo-Arm der Studie LUX-Lung 1 für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI irrelevant und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

1.b) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt:

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, wurden keine Daten vorgelegt.

2. Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt die Daten von vier Patienten mit einer *de novo*-T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, wobei auch nur zwei dieser vier Patienten nicht vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit *de novo*-T790M-Mutation vor.

3. Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt die Daten von vier Patienten mit einer *de novo*-T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, wobei nur zwei dieser vier Patienten mit einer Platin-basierten Chemotherapie vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation vor.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Osimertinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Für einen Nachweis des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht geeignet. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik (Morbidität), der Lebensqualität und der Nebenwirkungen, insbesondere direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine direkte Vergleichsstudie von Osimertinib gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie läuft derzeit im vorliegenden Anwendungsgebiet (Studie AURA3). Diese Phase III-Studie ist somit potentiell relevant für Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib für Teilpopulation 1a. Vor dem Hintergrund, dass das Arzneimittel Tagrisso® mit dem Wirkstoff Osimertinib unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen wurde, fordert die europäische Zulassungsbehörde EMA bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringenden Nachweise unter anderem, dass die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Phase III-Studie

AURA3 vorzulegen sind. Die Übermittlung der Ergebnisse an die EMA wird bis zum 30. Juni 2017 erwartet⁴.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu der vorliegenden Nutzenbewertung an, dass ein Datenschnitt mit Daten zum Gesamtüberleben der Studie AURA3 gemäß statistischem Analyseplan im September 2016 erfolgt und dem G-BA sechs Monate später zur Verfügung gestellt werden könne. Aufgrund der hohen Rate von Cross-Over in den Osimertinib-Arm wird erwartet, dass dieser Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben am wenigsten verzerrt ist.

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib für Teilpopulation 1a ermöglichen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten Zwischenergebnisse aus der Studie AURA3 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 30. Juni 2017 als angemessen erachtet.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf wird erwartet, dass aus Studie AURA3 aussagekräftige Zwischenergebnisse für patientenrelevante Endpunkte für das Dossier herangezogen werden können. Diesbezüglich soll im Dossier ein Bericht über die Zwischenergebnisse vorgelegt werden, der auf den Vorgaben des Studienprotokolls basiert, insbesondere in Bezug auf die im Studienprotokoll festgelegte Auswertungsmethodik, und der die zum jeweiligen Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen Endpunkten vollständig abbildet.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Osimertinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Osimertinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Osimertinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Patiententeilpopulationen 1 und 3 werden dem Beschluss die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt (Dossierbewertung A16-14).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte Anzahl der Teilpopulationen 1 und 3 innerhalb der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheiten behaftet. Da diese auf einer Prävalenzschätzung basiert und Patienten im Laufe eines Jahres versterben und somit in dieser Prävalenzschätzung nicht mehr berücksichtigt werden, stellt sie eine Untergrenze dar. Das IQWiG hat in der Dossierbewertung eine Addition der Prävalenzdaten (2015) und Inzidenzangaben (2016) vorgenommen, welches dann die jeweilige Obergrenze darstellt. Dar-

⁴ Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) von Osimertinib (Tagrisso®) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom 17.12.2015

über hinaus liegen keine Angaben vor, für welche Anzahl der Patienten innerhalb der Teilpopulation 1 eine Chemotherapie infrage kommt und für welche Anzahl der Patienten innerhalb der Teilpopulation 3 eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib infrage kommt.

Für die Patiententeilpopulation 2 werden dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte Anzahl der Teilpopulation 2 innerhalb der GKV-Zielpopulation basiert auf den erwarteten Fallzahlen zur Inzidenz.

Der im Dossier angeführte Anteil der Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR entstammt der Übersichtsarbeit von Yu et al. (2014) und ist mit Unsicherheiten behaftet, da die meisten der dort betrachteten Studien aus dem asiatischen Raum stammen und unklar ist, inwieweit sich diese Ergebnisse auf Deutschland übertragen lassen. Zudem ist die Spannweite des Anteils *de novo* positiver EGFR-T790M-Mutationen je nach verwendeter Analysemethodik sehr breit und die daraus resultierende Eingrenzung des Autors auf 1 bis 2 % nicht in Gänze nachvollziehbar. Weiterhin bestehen innerhalb der Teilpopulation 2 dahingehend Unsicherheiten, dass keine Angaben zum ECOG-PS und zum Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen vorliegen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu TAGRISSO® (Wirkstoff: Osimertinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juli 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf

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

Wird die Anwendung von TAGRISSO zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Betracht gezogen, muss zunächst der EGFR-T790M-Mutationsstatus bestimmt werden. Der EGFR-T790M-Mutationsstatus muss mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden. Dafür muss ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNA aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde. Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des T790M-Mutationsstatus von Tumor-DNA (aus einer Gewebe- oder Plasmaprobe) dürfen verwendet werden. Die positive Bestimmung des T790M-Mutationsstatus mittels eines Gewebe-basierten oder Plasmabasierten Tests zeigt die Eignung für eine Behandlung mit TAGRISSO an. Wenn ein Plasma-basierter ctDNA-Test verwendet wird und das Ergebnis negativ ist, empfiehlt es sich jedoch, nach Möglichkeit die Testung mit einem Gewebe-basierten Test anzuschließen, da die Anwendung eines Plasmabasierten Tests möglicherweise falsch-negative Ergebnisse ergibt.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2016). Die Grundlage für die Kostenangabe bildet die in der Fachinformation für Tagrisso® (Stand: März 2016) empfohlene Dosierung für die Behand-

lung mit Osimertinib. Für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körperoberfläche oder Körpergewicht dosiert werden, wird zur Kostenberechnung ein Standardpatient (gemäß Mikrozensus 2013) mit einem Körpergewicht von 76,3 kg und einer Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ⁵	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁶:				
Afatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gefitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Erlotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum ⁷:</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin ⁸	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-	17 Zyklen	2	34

⁵ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

⁶ Beinhaltet auch die beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata für Teilpopulation 1a (Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt)

⁷ Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben.

⁸ Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ⁵	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	Zyklus			
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Best Supportive Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁹	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365	365 Tabletten mit 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b:					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 Tabletten mit 40 mg
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365	365 Tabletten mit 250 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 Tabletten mit 150 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ²	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 Durchstechflaschen mit 1 000 mg
Vinorelbin	25 - 30 mg/m ²	47,3 bis 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	52	52 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit 50 mg 52 Durchstechflaschen mit 10 mg
Docetaxel	75	141,8 mg	1 x 160	17	17 Durchstechflaschen

⁹ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁹	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	mg/m ²		mg		mit 160 mg
Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum⁷:</i>					
Cisplatin	75 - 100 mg/m ²	141,8 bis 189 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg bis 2 x 100 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 100 mg 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Carboplatin ¹⁰	500 mg/m ²	945 mg	1 x 600 mg 1 x 450 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 600 mg 17 Durchstechflaschen mit 450 mg
+ Vinorelbin	25 - 30 mg/m ²	47,3 bis 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	34	34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 50 mg 34 Durchstechflaschen mit 10 mg
+ Gemcitabin	1 250 mg/m ²	2 362,5 mg	2 x 1 000 mg 2 x 200 mg	34	68 Durchstechflaschen mit 1 000 mg 68 Durchstechflaschen mit 200 mg
+ Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ²	330,8 mg	1 x 300 mg 2 x 30 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 300 mg 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

¹⁰ Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Osimertinib	8514,65 € 80 mg, 30 Tabletten	8029,88 € [1,77 € ¹¹ ; 483,00 € ¹²]
Afatinib	2 847,86 € 40 mg, 28 Tabletten	2 686,72 € [1,77 € ¹¹ ; 159,37 € ¹²]
Carboplatin	333,81 € 600 mg, 1 Durchstechflasche 252,90 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	316,72 € [1,77 € ¹¹ ; 15,32 € ¹²] 239,65 € [1,77 € ¹¹ ; 11,48 € ¹²]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 47,37 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	71,39 € [1,77 € ¹¹ ; 3,10 € ¹²] 43,87 € [1,77 € ¹¹ ; 1,73 € ¹²]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ¹¹ ; 65,76 € ¹²]
Erlotinib	2 887,67 € 150 mg, 30 Tabletten	2 663,74 € [1,77 € ¹¹ ; 222,16 € ¹²]
Gefitinib	3 458,64 € 250 mg, 30 Tabletten	3 262,62 € [1,77 € ¹¹ ; 194,25 € ¹²]
Gemcitabin	74,21 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche 28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 € ¹¹ ; 3,00 € ¹²] 26,07 € [1,77 € ¹¹ ; 0,84 € ¹²]
Paclitaxel	1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche 127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	1 124,11 € [1,77 € ¹¹ ; 55,55 € ¹²] 119,98 € [1,77 € ¹¹ ; 5,52 € ¹²]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ¹¹ ; 454,16 € ¹²]
Vinorelbin	152,31 € 50 mg, 1 Durchstechflasche 39,25 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	143,83 € [1,77 € ¹¹ ; 6,71 € ¹²] 36,14 € [1,77 € ¹¹ ; 1,34 € ¹²]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V.¹² Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ¹³	Kosten pro Leistung ¹⁴	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin	<u>Forcierte Diurese:</u> ¹⁵ Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	10 x 500 ml: 91,10 €	9,11 €	17	154,87 €
	<u>Hydrierung:</u> Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml: 32,58 € 20 x 500 ml: 43,91 €	9,77 € bis 15,23 €	17	166,16 € bis 258,87 €
Paclitaxel	<u>Prämedikation:</u> ¹⁶ Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	7,20 €	17	122,47 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	100 x 20 mg: 61,95 €	1,86 €	17	31,59 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	5 x 50 mg: 13,06 €	2,61 €	17	44,40 €
Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u> ¹⁷ Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	1,44 €	51	73,48 €
	Folsäure ¹⁸ 350 - 1 000 µg/Tag, oral	100 x 400 µg: 12,13 €	0,12 bis 0,24 €	365	44,27 bis 88,55 €
	Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m.	10 x 1000 µg: ¹⁹ 6,71 €	0,67 €	6	4,03 €

¹³ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016

¹⁴ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

¹⁵ Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)

¹⁶ Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013)

¹⁷ Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 02/2016)

Der Wirkstoff Vitamin B12 unterliegt den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugänglicher Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägelösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Dezember 2015, eingegangen am 22. Dezember 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Februar 2016 statt.

Am 15. März 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib beim G-BA eingereicht.

¹⁸ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

¹⁹ Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionslsg.: 7,40 € (Stand: 15.08.2016)

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. März 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Osimertinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. Juni 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stimmnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stimmnahmen war der 6. Juli 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juli 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stimmnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. September 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Juli 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. August 2016 16. August 2016 30. August 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut- zenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib

Vom 15. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juni 2016 (BAnz AT 23.09.2016 B2), wie folgt zu ändern:

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

Osimertinib

Beschluss vom: 15. September 2016

In Kraft getreten am: 15. September 2016

BAnz AT 10.10.2016 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Februar 2016):

TAGRISSE ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 1) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

(unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie)

oder gegebenenfalls

Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.

- b) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Gefitinib *oder* Erlotinib *oder* Afatinib

(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)

oder

Patienten mit ECOG-Performance-Status 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)

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin *oder* Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel *oder* Pemetrexed

(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

- Gefitinib *oder* Erlotinib

(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib *oder* Erlotinib vorbehandelt wurden)

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- 1) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:
ca. 560 – 2730 Patienten
- 2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation:
ca. 10 – 50 Patienten
- 3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation:
ca. 5 – 50 Patienten

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu TAGRISSO® (Wirkstoff: Osimertinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juli 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf

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

Wird die Anwendung von TAGRISSO zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Betracht gezogen, muss zunächst der EGFR-T790M-Mutationsstatus bestimmt werden. Der EGFR-T790M-Mutationsstatus muss mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden. Dafür muss ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNA aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde. Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des T790M-Mutationsstatus von Tumor-DNA (aus einer Gewebe- oder Plasmaprobe) dürfen verwendet werden. Die positive Bestimmung des T790M-Mutationsstatus mittels eines Gewebe-basierten oder Plasmabasierten Tests zeigt die Eignung für eine Behandlung mit TAGRISSO an. Wenn ein Plasma-basierter ctDNA-Test verwendet wird und das Ergebnis negativ ist, empfiehlt es sich jedoch, nach Möglichkeit die Testung mit einem Gewebe-basierten Test anzuschließen, da die Anwendung eines Plasmabasierten Tests möglicherweise falsch-negative Ergebnisse ergibt.

Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

1a) Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Therapie infrage kommt²⁰

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	97 696,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Cisplatin + Vinorelbin	6 849,64 bis 8 546,24 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin	8 454,10 bis 8 921,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel	24 555,82 bis 25 023,66 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel	25 148,61 bis 25 616,45 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	519,49 bis 612,20
Cisplatin + Pemetrexed	72 587,96 bis 73 055,80 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	442,81 bis 579,80 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 bis 15 577,27 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Pemetrexed	80 086,83 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	121,78 bis 166,06 €
Carboplatin + Paclitaxel	32 647,48 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	198,46 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15.08.2016)

²⁰ Beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata für Teilpopulation 1a (Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt).

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

2) Nicht-vorbehandelte Patienten mit einer de novo positiven T790M-Mutation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	97 696,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Afatinib	35 023,31 €
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Cisplatin + Vinorelbin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	6 849,64 bis 8 546,24 € 321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	8 454,10 bis 8 921,94 € 321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	24 555,82 bis 25 023,66 € 321,03 bis 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	25 148,61 bis 25 616,45 € 519,49 bis 612,20 €
Cisplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72 587,96 bis 73 055,80 € 442,81 bis 579,80 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 bis 15 577,27 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	32 647,48 € 198,46 €
Carboplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80 086,83 € 121,78 bis 166,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

1b) Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt

und

3b) Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer de novo positiven T790M-Mutation, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	97 696,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

keine

Sonstige GKV-Leistungen:

entfällt

3a) Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer de novo positiven T790M-Mutation, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	97 696,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
Pemetrexed	70 628,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	121,78 bis 166,06 €
Docetaxel	22 596,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.08.2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2016 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 30. Juni 2017 befristet.**

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

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 10. Oktober 2016
BAnz AT 10.10.2016 B3
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 15. September 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BA nz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juni 2016 (BA nz AT 23.09.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

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

Osimertinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Februar 2016):

TAGRISSO ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1.1 Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes

(unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie)

oder gegebenenfalls

Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.

b) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1.2 Nicht vorbehandelte Patienten mit einer de novo positiven T790M-Mutation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib

(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



oder

Patienten mit ECOG-Performance-Status 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 Kombinations-therapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1.3 Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer de novo positiven T790M-Mutation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel oder Pemetrexed

(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

- Gefitinib oder Erlotinib

(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

2.1 Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:

ca. 560 bis 2 730 Patienten

2.2 Nicht vorbehandelte Patienten mit einer de novo positiven T790M-Mutation:

ca. 10 bis 50 Patienten

2.3 Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer de novo positiven T790M-Mutation:

ca. 5 bis 50 Patienten

3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu TAGRISSO® (Wirkstoff: Osimertinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juli 2016): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf

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

Wird die Anwendung von TAGRISSO zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Betracht gezogen, muss zunächst der EGFR-T790M-Mutationsstatus bestimmt werden. Der EGFR-T790M-Mutationsstatus muss mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden. Dafür muss ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNA aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde. Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des T790M-Mutationsstatus von Tumor-DNA (aus einer Gewebe- oder Plasmaprobe) dürfen verwendet werden. Die positive Bestimmung des T790M-Mutationsstatus mittels eines Gewebe-basierten oder Plasma-basierten Tests zeigt die Eignung für eine Behandlung mit TAGRISSO an. Wenn ein Plasma-basierter ctDNA-Test verwendet wird und das Ergebnis negativ ist, empfiehlt es sich jedoch, nach Möglichkeit die Testung mit einem Gewebe-basierten Test anzuschließen, da die Anwendung eines Plasma-basierten Tests möglicherweise falsch-negative Ergebnisse ergibt.



4 Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

4.1

a) Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Therapie infrage kommt¹

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	97 696,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Cisplatin + Vinorelbin	6 849,64 – 8 546,24 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin	8 454,10 – 8 921,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel	24 555,82 – 25 023,66 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel	25 148,61 – 25 616,45 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	519,49 bis 612,20 €
Cisplatin + Pemetrexed	72 587,96 – 73 055,80 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	442,81 – 579,80 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 – 15 577,27 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Pemetrexed	80 086,83 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	121,78 – 166,06 €
Carboplatin + Paclitaxel	32 647,48 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	198,46 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. August 2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

¹ Beispielfhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata für Teilpopulation 1a (Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt).



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

4.2 Nicht-vorbehandelte Patienten mit einer de novo positiven T790M-Mutation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	97 696,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Afatinib	35 023,31 €
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Cisplatin + Vinorelbin	6 849,64 – 8 546,24 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €
Cisplatin + Gemcitabin	8 454,10 – 8 921,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €
Cisplatin + Docetaxel	24 555,82 – 25 023,66 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	321,03 – 413,74 €
Cisplatin + Paclitaxel	25 148,61 – 25 616,45 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	519,49 bis 612,20 €
Cisplatin + Pemetrexed	72 587,96 – 73 055,80 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	442,81 – 579,80 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 – 15 577,27 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Paclitaxel	32 647,48 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	198,46 €
Carboplatin + Pemetrexed	80 086,83 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	121,78 – 166,06 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. August 2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

4.1

- b) Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt

und

4.3

- b) Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer de novo positiven T790M-Mutation, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	97 696,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

keine

Sonstige GKV-Leistungen:

entfällt

4.3

- a) Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer de novo positiven T790M-Mutation, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Osimertinib	97 696,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
Pemetrexed	70 628,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	121,78 – 166,06 €
Docetaxel	22 596,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2016 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 30. Juni 2017 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. März 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Osimertinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juni 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Osimertinib
- **Handelsname:** TAGRISSO®
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-03-15-D-219)

- [Modul 1 \(724.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1403/2016-03-15_Modul1_Osimertinib.pdf)
- [Modul 2 \(634.1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1404/2016-03-15_Modul2_Osimertinib.pdf)
- [Modul 3A \(1.6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1405/2016-03-15_Modul3A_Osimertinib.pdf)
- [Modul 3B \(1.5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1406/2016-03-15_Modul3B_Osimertinib.pdf)
- [Modul 4A \(8.7 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1407/2016-03-15_Modul4A_Osimertinib.pdf)

- **Modul 4B (1.4 MB, PDF)**

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1408/2016-03-15_Modul4B_Osimertinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (13.4 MB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1410/2016-03-15-D-219_Osimertinib_Informationen%20zur%20zweckmae%C3%9Figen%20Vergleichstherapie.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Osimertinib (TAGRISSO®):

TAGRISSO® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors

Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI

TAGRISSO® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors

Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit einem EGFR TKI

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Osimertinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für

1. Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib

(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)

oder

Patienten mit ECOG-Performance-Status 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)

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

2. Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo*

positiven T790M-Mutation:

- Docetaxel oder Pemetrexed
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
- Gefitinib oder Erlotinib
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

3. Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:

- a) eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
(unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie)
oder gegebenenfalls
Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.

- b) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt:
Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(517.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1409/A16-14_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1409/A16-14_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2016
- Mündliche Anhörung: 26.07.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Osimertinib%20-%202016-03-15-D-219>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Osimertinib - 2016-03-15-D-219*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 26.07.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.07.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.07.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 18.07.2016

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AstraZeneca GmbH	06.07.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	06.07.2016
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.	06.07.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	06.07.2016
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.07.2016
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	05.07.2016
Lilly Deutschland GmbH	05.07.2016
Roche Pharma AG	06.07.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AstraZeneca GmbH						
Lützelberger, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Zimmermann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Glowik, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Andersohn, Hr. PD Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.						
Griesinger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Lüftner, Fr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Männlein, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Henschel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Aßmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Schneider-Fresenius, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Grävinghoff, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Künzel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ziegler, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	Stand 06.07.2016
Stellungnahme zu	Osimertinib/TAGRISSO®
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) möchte nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 15.06.2016 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso®) nehmen. Osimertinib ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) (1). Zusammenfassung der Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Lungenkrebs ist eine der häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Bei etwa 10 bis 15% der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC kann eine Mutation im EGFR-Gen nachgewiesen werden. Solche aktivierenden Mutationen im EGFR-Gen sind starke onkogene Treiber. Das bedeutet, sie sind alleine in der Lage, das ungehemmte Wachstum von Tumorzellen zu provozieren. Die Hemmung eines überaktivierten EGFR durch Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) hat sich beim NSCLC sowie anderen soliden Tumoren als wirksamer zielgerichteter Therapieansatz erwiesen und wird in den Leitlinien als Standardtherapie bei Patienten mit EGFR-mutations-positivem NSCLC empfohlen. Dennoch kommt es bei fast allen Patienten nach etwa ein bis zwei Jahren zur Resistenzbildung gegenüber EGFR TKI und infolgedessen zu einem erneuten Fortschreiten der Krebserkrankung. In den letzten Jahren konnte eine Reihe von Resistenzmechanismen identifiziert werden. Eine der wichtigsten Resistenzmutationen	Die einzelnen Punkte aus der Zusammenfassung der Stellungnahme werden in den folgenden Abschnitten jeweils einzeln adressiert.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ist die erworbene T790M-Mutation, die bei etwa 50 bis 60% der Patienten vorliegt, die einen Progress unter einer EGFR TKI-Therapie erleiden. Die T790M-Mutation führt in Exon 20 des EGFR-Gens zu einem Austausch der Aminosäure Threonin zu Methionin an Position 790, was zu einer sterischen Veränderung an der ATP-Bindungsstelle am EGFR führt. Infolgedessen wird die TKI-Bindung am EGFR blockiert und die Wirksamkeit der Therapie mit einem TKI nimmt ab. Für Patienten, bei denen eine T790M-Mutation nachgewiesen wurde, war bis zur Zulassung von Osimertinib keine zielgerichtete Therapie verfügbar, die in diesem Fall spezifisch eingesetzt werden konnte. Meist erhielten die Patienten eine zytotoxische Chemotherapie, die mit geringen Ansprechraten und schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie gastrointestinalen Beschwerden, peripheren Neuropathien oder hämatologischen Zytopenien verbunden ist. Derartige Nebenwirkungen belasten den einzelnen Patienten und beeinträchtigen die Lebensqualität erheblich. Osimertinib ist der derzeit einzige zugelassene EGFR TKI der „dritten Generation“ und inhibiert den EGFR auch bei Vorliegen der T790M-Mutation irreversibel. Mit Osimertinib steht für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation im EGFR erstmalig eine zielgerichtete, effektive und zugleich verhältnismäßig gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib waren aus Sicht der europäischen Zulassungsbehörde hinreichend überzeugend, um Osimertinib am 02.02.2016 ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bescheinigen. Die Bewertung von Osimertinib erfolgte im Zuge eines beschleunigten Zulassungsverfahrens auf Basis der Studien AURA (D5160C00001, Phase I/II) und AURA2 (D5160C00002, Phase II) sowie einer aggregierten Auswertung und führte zunächst zu einer bedingten Zulassung unter der Auflage, dass AstraZeneca zu einem späteren Zeitpunkt weitere klinische Daten aus der laufenden	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Phase III-Studie AURA3 (D5160C00003) vorlegt. In den USA erhielt Osimertinib einen „break through“-Status durch die Federal Drug Agency und wurde dort ebenfalls im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens am 13.11.2015 für den US-amerikanischen Markt zugelassen. Weitere Zulassungen erfolgten bereits in Japan, Israel, Südkorea und Mexiko. Die Entscheidungen der Zulassungsbehörden, Osimertinib bereits auf Basis früher Daten aus der Phase I/II zuzulassen, resultierte aus den beeindruckenden Ergebnissen, die in den Studien gezeigt wurden, und unterstreicht die immense Bedeutung dieser Therapie und den dringenden Bedarf an zielgerichteten wirksamen Therapien für Patienten mit T790M-mutations-positiven NSCLC. Um eine Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen, hat AstraZeneca neben der Darstellung der deskriptiven Daten aus den Einzelstudien (AURA, AURA2) historische Vergleiche vorgelegt. Da für alle im Dossier dargestellten klinischen Studien mit Osimertinib sowie für die IMPRESS-Studie, aus der der Chemotherapie/Placebo-Arm für einen adjustierten historischen Vergleich herangezogen wurde, inzwischen aktuellere Daten auf Basis neuer Datenschnitte (DCO) vorliegen, reicht AstraZeneca mit dieser Stellungnahme ein Update der im Dossier präsentierten Daten ein, um eine Nutzenbewertung, auf Basis der neuesten Evidenz zu Osimertinib zu ermöglichen. Weiterhin möchte AstraZeneca zu der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 402) Stellung nehmen. Der Position des IQWiG, indirekte Vergleichen ohne gemeinsamen Brückenkompator, wie z.B. die vorliegenden historischen Vergleiche, generell abzulehnen, kann AstraZeneca nicht folgen, da dies sowohl	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die bestverfügbare vorhandene Evidenz ignoriert als auch dem Vorgehen der Zulassungsbehörden widerspricht (Details siehe Abschnitt C4.7). Die historischen Vergleiche stellen eine systematische Aufarbeitung der vorliegenden Evidenz für Osimertinib dar, auf der auch die Zulassungsentscheidungen basiert, und ermöglichen einen quantitativen Vergleich mit der Schätzung von Effektmaßen und Konfidenzintervallen gegenüber den zVT. Zusammenfassend zeigen die nicht-adjustierten sowie der adjustierte historische Vergleich für die Zulassungspopulation eine deutliche, statistisch signifikante überlegene Wirksamkeit von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie bzw. Best Supportive Care auf. Gleichzeitig bestätigen die Analysen eine vergleichsweise gute Verträglichkeit im Vergleich zur Chemotherapie. Insbesondere sind die aktuellen Ergebnisse zur Mortalität hervorzuheben, da hier konsistent in beiden historischen Vergleichen sowie allen Sensitivitätsanalysen ein statistisch hochsignifikanter, deutlicher und robuster Überlebensvorteil zugunsten von Osimertinib gezeigt wurde. Auch für die Morbiditätsendpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate sowie für die Sicherheit wurde ein bei zwei Auswertungszeitpunkten konsistenter statistisch signifikanter Vorteil von Osimertinib bei vergleichsweise guter Verträglichkeit bestätigt. Darüber hinaus wurde in den Einzelstudien eine patientenberichtete schnelle und anhaltende Linderung von Tumorsymptomen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht. Zusätzlich weisen erste Ergebnisse aus den AURA und weiteren Studien mit Osimertinib auf eine Wirksamkeit bei Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) hin. Da die gezeigten Effekte konsistent und einheitlich in den Einzelstudien zu Osimertinib, den historischen Vergleichen sowie den neu vorgelegten Sensitivitätsanalysen zum adjustierten historischen Vergleich nach-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gewiesen werden konnten, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass der gezeigte Vorteil von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie nicht auf einer systematischen Verzerrung basiert, sondern, dass dies sichere und robuste Effekte sind. In der Gesamtabwägung zeigen die vorgelegten, aktualisierten Daten, dass mit Osimertinib eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, so dass daraus insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.	
AstraZeneca hat am 15.03.2016 das Dossier für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Für alle im Dossier dargestellten klinischen Studien mit Osimertinib, die Zulassungsstudien AURAex (D5160C00001, Phase II) und AURA2 (D5160C00002) sowie die AURA Phase I, liegen aktuellere Daten auf Basis eines neuen Datenschnittes vor. Auch für die IMPRESS-Studie (D791LC00001), die für die Generierung der nicht-adjustierten sowie des adjustierten historischen Vergleichs herangezogen wurde, erfolgte eine finale Auswertung auf Basis eines neuen Datenschnittes. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Datenschnitte in den jeweiligen Studien. Tabelle 1: Übersicht zu den verfügbaren Datenschnitten	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie	Datenschnitte für im Dossier präsentierte Daten	Aktueller Datenschnitt	
AURA (D5160C00001 Phase I)	01. Mai 2015 01. Aug 2015	04. Jan 2016	
AURAx (D5160C00001 Phase II)	01. Mai 2015	01. Nov 2015	
AURA2 (D5160C00002)	01. Mai 2015	01. Nov 2015	
IMPRESS (D791LC00001)	05. Mai 2014	16. Nov 2015	
AstraZeneca reicht mit dieser Stellungnahme ein Update der im Dossier präsentierten Daten ein, um eine Nutzenbewertung auf Basis der aktuellsten Evidenz zu Osimertinib zu ermöglichen. Weiterhin nimmt AstraZeneca Stellung zu der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 402). Folgende aktualisierte Daten und Vergleiche, neue Analysen und Anmerkungen zur Nutzenbewertung werden mit dieser Stellungnahme eingereicht: Für Kodierung A Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR <i>„Patienten mit vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI“</i>			Die einzelnen Punkte aus der Zusammenfassung der Stellungnahme werden in den folgenden Abschnitten jeweils einzeln adressiert.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• A1: Aktuelle deskriptive Daten für die Studien AURAex (D5160C00001, Phase II), AURA2 (D5160C00002) und die aggregierte Auswertung AURApool • A2: Historische Vergleiche gegenüber den vom G-BA benannten zVT auf Basis der aktuellen Studiendaten: - o A2.1: Nicht-adjustierter historischer Vergleich versus Chemotherapie (inklusive Update der bibliographischen Literaturrecherche) - o A2.2: Nicht-adjustierter historischer Vergleich versus Best Supportive Care (BSC) - o A2.3: Adjustierter historischer Vergleich versus platinbasierter Kombinationschemotherapie Für Kodierung B Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR <i>„Patienten ohne vorangegangener Behandlung mit einem EGFR TKI“</i> • B1: Deskriptive Daten für die Studie AURA (D5160C00001, Phase I) Weitere Daten und Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung • C1: Sensitivitätsanalysen zum adjustierten historischen Vergleich (unter Berücksichtigung der gesamten Patientenpopulation)	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• C2: Aktualisierte Assoziationsanalyse für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben • C3: Intrakranielle Wirksamkeit bei Metastasen im ZNS • C4: Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung Kodierung A Im Nutzendossier zu Osimertinib wurden die Studien AURAex (AURA, Phase II-Extensionsteil) und AURA2 sowie deren aggregierte Auswertung (AURApool) herangezogen. Ferner wurden nicht-adjustierte historische Vergleiche (gegenüber Chemotherapie und BSC) und ein adjustierter historischer Vergleich (gegenüber Chemotherapie) durchgeführt. Die nicht-adjustierten historischen Vergleiche beruhen auf Daten zu Patienten mit NSCLC und nachgewiesener EGFR-Mutation, die unter der Behandlung mit einem EGFR TKI eine Krankheitsprogression erfuhren. Im adjustierten historischen Vergleich werden EGFR TKI vorbehandelte, progrediente Patienten mit NSCLC und einer nachgewiesenen T790M-Mutation untersucht. Um potenzielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika zu minimieren, wurde für wichtige Patientenmerkmale zur Baseline im Rahmen eines Propensity Score-basierten statistischen Verfahrens adjustiert. A1 Aktuelle deskriptive Daten für die Studien AURAex, AURA2 und die aggregierte Auswertung AURApool Nachfolgend werden ausschließlich die aktuellen Ergebnisse auf Basis der neuen Datenschnitte der Einzelstudien AURAex, AURA2 und der aggregierten Auswertung AURApool dargestellt.	Zu Kodierung A1: Die Einreichung neuer Daten aus den AURA-Studien wurde zur Kenntnis genommen, jedoch hatten diese keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA: Die Ergebnissicherheit der Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS ist insgesamt nach der Adjustierung so schwach, dass diese Daten für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Übersicht der aktuellen Ergebnisse aus den Einzelstudien AURAex und AURA2 sowie aus der aggregierten Auswertung AURApool				
Endpunkt	AURAex (Gesamt) N=201	AURA2 (Gesamt) N=210	AURApool (Gesamt) N=411	
Mortalität				
Medianes Gesamtüberleben (95%-KI)	NC (16,39; NC)	NC (NC; NC)	NC (16,39; NC)	
Anteil ^a (%) Todesfälle	26,9	21,0	23,8	
Gesamtüberleben nach 12 Monaten in % (95%-KI)	78,6 (72,22; 83,75)	81,0 (74,90; 85,73)	79,8 (75,57; 83,44)	
Morbidität				
PFS Median in Monaten (95%-KI)	12,3 (9,5; 13,8)	9,9 (8,5; 12,3)	11,0 (9,6; 12,4)	
PFS Progressionsfrei nach 12 Monaten in % (95%-KI)	51,6 (44,2; 58,5)	43,9 (36,8; 50,8)	47,5 (42,4; 52,5)	
Objektive Ansprechrates ^b in % (95%-KI)	61,6 (54,5; 68,4)	70,4 (63,5; 76,6)	66,0 (61,1; 70,65)	
Krankheitskontrollrate ^b in % (95%-KI)	90,4 (85,4; 94,1)	91,5 (86,7; 94,9)	90,9 (87,67; 93,57)	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	Bereits nach 6 Wochen einsetzende und über einen Mindestzeitraum von 60 Wochen anhaltende Verbesserung oder Stabilisierung der schwerwiegenden und krankheitsassoziierten Symptome <i>Dyspnoe, Husten, Schmerzen in Brust</i> bei ca. 80% der Patienten. Auch bei den Symptomen <i>Schmerzen in Armen/Schultern</i> sowie <i>anderen Körperteilen</i> wurde eine ähnliche Verbesserung oder Stabilisierung erzielt. Eine Belastung durch Hämoptyse wurde von den Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht berichtet.		
Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30	Bereits nach 6 Wochen einsetzende und über einen Mindestzeitraum von 60 Wochen anhaltende Verbesserung oder Stabilisierung der Lebensqualität bei ≥80% der Patienten.		
Sicherheit			
UE in % (95%-KI) ^c	99,0 (96,5; 99,9)	98,6 (95,9; 99,7)	98,8 (97,2; 99,6)
SUE in % (95%-KI) ^c	27,4 (21,3; 34,1)	24,8 (19,1; 31,2)	26,0 (21,9; 30,6)
UE, die zum Therapieabbruch führten in % (95%-KI) ^c	7,5 (4,2; 12,0)	5,2 (2,6; 9,2)	6,3 (4,2; 9,1)
UE mit CTCAE Grad ≥3 in % (95%-KI) ^c	38,3 (31,6; 45,4)	34,3 (27,9; 41,1)	36,3 (31,6; 41,1)
UE mit CTCAE Grad ≥3 und ≥5% Häufigkeit	Es wurde kein unerwünschtes Ereignis mit einem CTCAE Grad ≥3 und einer Häufigkeit von ≥5% beobachtet.		

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
UE mit ≥10% Häufigkeit	Folgende unerwünschte Ereignisse (ausgenommen Laborwertveränderungen) wurden über beide AURA-Studien hinweg bei mehr als 10% der Patienten beobachtet: <i>Anämie, Asthenie, Arthralgie, Diarrhö, Dyspnoe, Erbrechen, Fatigue, Hautausschlag, Husten, Infektion der oberen Atemwege, Insomnie, Juckreiz, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Paronychie, Rückenschmerzen, Stomatitis, trockene Haut, Übelkeit, verminderte Thrombozytenzahl, verminderter Appetit, Verstopfung</i> a: Eigene Berechnung; gerundet auf eine Nachkommastelle b: Die Auswertung dieses Endpunktes beruhte auf dem Evaluable for Response Analysis-Set (AURAex N=198, AURA2 N=199, AURApool N=397) c: Konfidenzintervalle: Berechnung nach Clopper-Pearson exact method; gerundet auf eine Nachkommastelle CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis, PFS: Progressionsfreies Überleben, QLQ-LC13: Quality of Life-Lung Cancer 13, SUE: Schwere unerwünschte Ereignisse, UE: Unerwünschte Ereignisse Datenschnitt: DCO Nov 15 Quelle: Studienbericht AURAex, AURA2, (2, 3); aggregierte Auswertung AURApool (4)	
Die in Tabelle 2 dargestellten Daten beruhen auf dem aktuellen DCO Nov 15 für die Einzelstudien AURAex und AURA2. Die Nachbeobachtungszeit der beiden Studien war ca. 6 Monate länger gegenüber dem vorherigen DCO im Mai 2015, und für alle Studienteilnehmer lag nun eine Nachbeobachtungszeit von mindestens zwölf Monaten nach der ersten Dosierung vor. <u>Mortalität</u> Zum Zeitpunkt des DCO Nov 15 waren 98 (23,8%) von 411 Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, verstorben, und die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben betrug 13,4 Monate		

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(AURApool). Das mediane Gesamtüberleben wurde sowohl für die Einzelstudien als auch für AURApool noch nicht erreicht. Bedingt durch die längere Nachbeobachtungszeit konnte erstmalig der Anteil an Patienten, die nach 12 Monaten noch lebten, bestimmt werden. Zum Auswertungszeitpunkt waren 328 (79,8%) der 411 Patienten noch am Leben (4). <u>Morbidität</u> Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 11,0 Monate (AURApool) und nach 12 Monaten waren 196 (47,5%) der 411 Patienten ohne Krankheitsprogress. Bei der Erstellung des Nutzendossiers standen für diesem Zeitpunkt noch keine Daten zur Verfügung. Der späteste Zeitpunkt, der zum alten DCO analysiert worden war, war nach 9 Monaten, zu dem 214 (51,9%) von 411 Patienten noch keinen Krankheitsprogress erfahren hatten. Die objektive Ansprechrate unter der Therapie mit Osimertinib für alle Patientenkollektive zum aktuellen DCO war mit 61,6 bis 70,4% vergleichbar hoch wie zum DCO Mai 15 (61,3 bis 70,9%). Die Krankheitskontrollrate war ebenfalls über alle Patientenkollektive hinweg mit 90,4 bis 91,5% sehr hoch. Die effektive Kontrolle von Krankheitssymptomen unter der Therapie mit Osimertinib wurde auch bei einer längeren Nachbeobachtung der Studien bestätigt. 80% der Patienten in den Studien AURAex und AURA2 berichteten eine bereits nach sechs Wochen einsetzende Verbesserung der krankheitsassoziierten Symptome <i>Dyspnoe, Husten und Schmerzen in Brust</i>, die über mindestens 60 Wochen anhielt. In der Studie AURAex wurde zudem eine ähnliche Verbesserung oder Stabilisierung der Symptome <i>Schmerzen in Armen/Schultern</i> sowie <i>Schmerzen in anderen Körperteilen</i> beobachtet.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

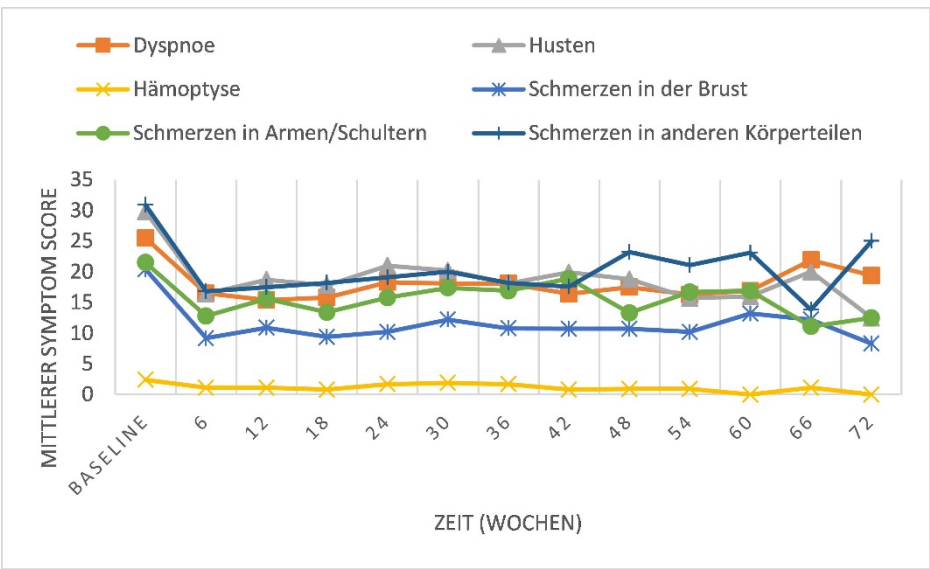


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores der Key PRO Outcome Measures erfasst durch den EORTC QLQ-LC13 in der AURAex-Studie (DCO Nov 15)
Quelle: (5)

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

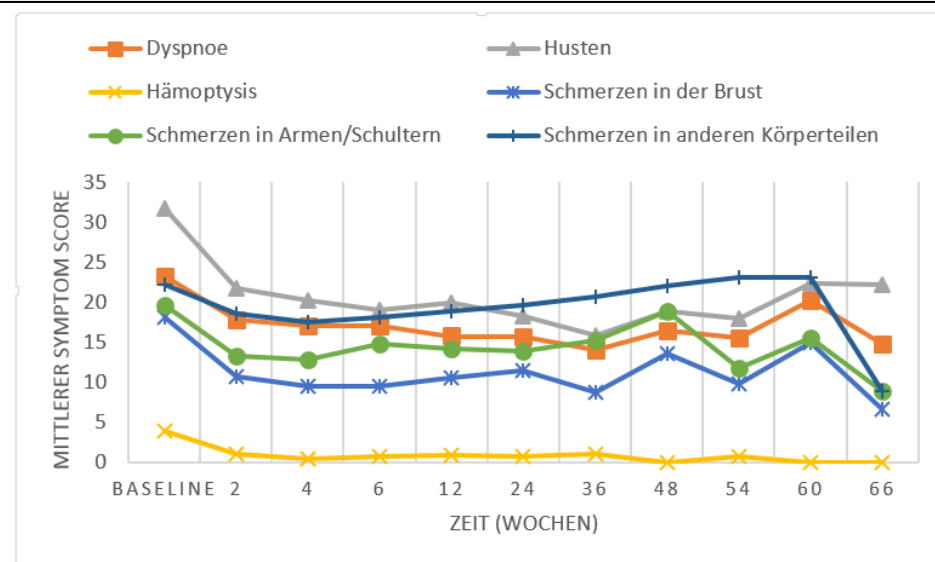


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores der Key PRO Outcome Measures erfasst durch den EORTC QLQ-LC13 in der AURA2-Studie (DCO Nov 15)

Quelle: (5)

Lebensqualität

Auf Basis des neuen Datenschnittes war weiterhin eine sehr frühe, nach sechs Wochen einsetzende und über einen Zeitraum von mindestens 60 Wochen anhaltende Verbesserung oder Stabilisierung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) bei mehr als 80% der Patienten zu beobachten.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Sicherheit</u> Zum aktuellen DCO Nov 15 betrug die mediane Behandlungszeit für die Therapie mit Osimertinib 13,0 Monate (AURApool). Im Vergleich zu dem im Nutzendossier dargestellten vorherigen Auswertungszeitpunkt mit einer Behandlungszeit von 7,7 Monaten war die Behandlungszeit und somit der Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse nun fast doppelt so lang. Infolgedessen und da noch mehr als die Hälfte der Patienten (55,5%) zum Zeitpunkt des DCO unter Studientherapie waren, war insgesamt eine Erhöhung der Raten für unerwünschte Ereignisse zu erwarten. Entsprechend der früheren Auswertung wurde ein unerwünschtes Ereignis für fast alle Patienten berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 26,0% der Patienten im Vergleich zu 20,2% zum DCO Mai 15 auf (AURApool). Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden bei 6,3% der Patienten dokumentiert, der Anteil blieb damit fast unverändert gegenüber dem früheren DCO mit 5,6%. Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad CTCAE ≥ 3 lagen in der aggregierten Analyse AURApool bei 36,3% der Patienten vor. Im Vergleich zum früheren DCO (29,4%) ist das eine leichte Zunahme von 7% in dieser Kategorie. Es ist jedoch bemerkenswert, dass auch in der aktuellen Auswertung weder in den Einzelstudien noch in der aggregierten Auswertung unerwünschte Ereignisse mit dem CTCAE Schweregrad ≥ 3 und einer Häufigkeit von mehr als 5% berichtet wurden. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen (alle Schweregrade), die mit einer Häufigkeit von mehr als 10% auftraten, zählten <i>Anämie, Asthenie, Arthralgie, Diarrhö, Dyspnoe, Erbrechen, Fatigue, Hautausschlag, Husten, Infektion der oberen Atemwege, Insomnie, Juckreiz,</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Paronychie, Rückenschmerzen, Stomatitis, trockene Haut, Übelkeit, verminderte Thrombozytenzahl, verminderter Appetit und Verstopfung.</i> Hierbei ist hervorzuheben, dass trotz der längeren Behandlungsdauer keine neuen Sicherheitsaspekte in den Studien AURAex und AURA2 aufgetreten sind. <u>Zusammenfassung</u> Zusammenfassend waren auch bei längerer Nachbeobachtungszeit erst 98 (23,8%) der 411 Patienten verstorben. Zwölf Monate nach Therapiebeginn waren noch 328 (79,8%) der 411 Patienten (AURApool) am Leben. Die hohe Wirksamkeit der Therapie mit Osimertinib für die Morbiditätsendpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, Krankheitskontrollrate und Krankheitssymptome, die im Nutzendossier gezeigt wurde, wurde auch bei längerer Nachbeobachtung bestätigt. Des Weiteren wurde die relativ gute Verträglichkeit von Osimertinib auch bei der um etwa sechs Monate längeren Beobachtungszeit eindrucksvoll bestätigt. A2 Historische Vergleiche gegenüber den vom G-BA benannten zVT auf Basis der aktuellen Studiendaten	

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
Tabelle 3: Übersicht neuer Ergebnisse aus Vergleichsstudien, die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vorlagen														Zu Kodierung A2: Die Einreichung neuer Daten wurde zur Kenntnis genommen, jedoch hatten diese keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA: Die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus mehreren Chemotherapie-Armen für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet und können für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.													
Endpunkt	Chemotherapie					BSC																					
	IMPRESS	Lee 2015 ^a	Lee 2015 ^b	Vavalà 2016 ^b	Vavalà 2016 ^c	Vavalà 2016																					
	N=132 ^d	N=27	N=32	N=97	N=27	N=103																					
Mortalität																											
Gesamtüberleben Median (Monate) (95%-KI)	19,5 (15,6; 21,7) ^d	10,3 (6,5; NC)	15,1 (7,5; NC)	-	-	-																					
	14,1 (11,0; 20,5) ^e																										
Morbidität																											
Progressionsfreies Überleben Median in Monaten (95%-KI)	NA ^f	2,7 (1,7; 6,2)	5,2 (4,1; 7,9)	-	-	-																					
Objektive Ansprechrates in % (95%-KI)	NA ^f	25,9 (11,1; 46,3)	43,8 (26,4; 62,3)	28,9 (20,1; 39,0)	7,4 (0,9; 24,3)	-																					
Krankheitskontrollrate in % (95%-KI)	NA ^f	44,4 (25,5; 64,7)	75,0 (56,6; 88,5)	64,9 (54,6; 74,4)	40,7 (22,4; 61,2)	1,0 (0,0; 5,3)																					
Sicherheit																											
UE in % (95%-KI) ^c	98,5 (94,6; 99,8)	-	-	-	-	-																					

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SUE in % (95%-KI) ^c	21,2 (15,6; 29,2)	-	-	-	-	-	
UE, die zum Therapieabbruch führten in % (95%-KI) ^c	9,8 (5,4; 16,3)	-	-	-	-	-	
UE mit CTCAE Grad ≥3 in % (95%-KI) ^c	41,7 (33,2; 50,6)	-	-	-	-	-	
a: Pemetrexed b: Platinhaltige Chemotherapie c: Monochemotherapie d: Patienten mit einer positiven EGFR-Mutation (N=132) e: Subpopulation: Patienten mit einer positiven T790M-Mutation (N=61) f: Für die Studie IMPRESS lag kein neuer DCO vor. BSC: Best Supportive Care; DCO: Datenschnitt, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse, NC: nicht berechenbar Datenschnitt IMPRESS: DCO Nov 15 Quelle: Studienbericht IMPRESS (6), Lee 2015, Vavalá (7, 8) und Bericht zum historischen Vergleich (9)							
Die neu verfügbaren Ergebnisse aus Vergleichsstudien zu den vom G-BA bestimmten zVT sind in Tabelle 3 dargestellt und werden nachfolgend beschrieben. <u>IMPRESS</u> In der IMPRESS-Studie wurden zum DCO Nov 15 die finale Auswertung für das Gesamtüberleben mit 176 Ereignissen (Datenreife 66%) sowie für die Sicherheit durchgeführt. Im Chemotherapie/Placebo-Arm waren bis dahin 82 (61%) Patienten verstorben. Die mediane Beobachtungszeit in der Studie betrug 428 Tage und für den Chemothera-							

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pie/Placebo-Arm 504 Tage. Die mediane Überlebenszeit im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie betrug zum DCO Nov 15 19,5 Monate und war damit im Vergleich zur ersten Analyse, die bei 33% Datenreife durchgeführt worden war, um 2,3 Monate verlängert. Bei der finalen Auswertung der IMPRESS-Studie wurde zusätzlich eine post-hoc-Analyse zum Gesamtüberleben unter Berücksichtigung des T790M-Mutationsstatus durchgeführt. Im Chemotherapie/Placebo-Arm wurden 61 Patienten mit einer positiven T790M-Mutation identifiziert, die mediane Überlebenszeit betrug in dieser Subgruppe 14,1 Monate. Die finale Auswertung zur Sicherheit in der IMPRESS-Studie bestätigte die Ergebnisse der ersten Analyse (DCO Mai 14). Die mediane Gesamtbehandlungsdauer im Chemotherapie/Placebo-Arm zum DCO Nov 15 war mit 5,5 Monaten fast unverändert und für die Chemotherapie-Phase mit 4,0 Monate gleich. Die Anzahl und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen blieb weitgehend unverändert. <u>Studien Lee 2015 und Vavalà 2016</u> Im Rahmen der nicht-adjustierten historischen Vergleiche wurde die bibliographische Literaturrecherche am 10.05.2016 aktualisiert, um neue Evidenz zu weiteren Untersuchungen, die seit dem 16.12.2015 veröffentlicht wurden (siehe Modul 4A des Nutzendossiers), zu identifizieren (10). Hierbei wurden zwei weitere Publikationen zur zVT identifiziert, die bei der Aktualisierung der nicht-adjustierten historischen Vergleiche berücksichtigt wurden: Lee 2015 (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes) und Vavalà 2016 (Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes; Best Supportive Care) (7, 8). In der neu identifizierten Studie Lee 2015 wird für eine Monotherapie	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit Pemetrexed ein medianes Gesamtüberleben von 10,1 Monaten und für eine platinhaltige Kombinationschemotherapie 15,1 Monate berichtet. Unter Berücksichtigung der bereits im Dossier identifizierten Evidenz ergibt sich somit studienübergreifend für die Chemotherapie weiterhin ein medianes Gesamtüberleben von 11,0 bis 24,5 Monate (9). Für die Vergleichstherapie Best Supportive Care lag keine neue Evidenz vor. Für das progressionsfreie Überleben stand im Vergleich zum eingereichten Nutzendossier ebenfalls neue Evidenz aus der Studie Lee 2015 zur Verfügung. In dieser Studie betrug das mediane progressionsfreie Überleben für die Behandlung mit Pemetrexed 2,7 Monate und für die platinhaltige Kombinationschemotherapie 5,2 Monate. Für alle verfügbaren Chemotherapie-Vergleichsstudien ergab sich hieraus eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von insgesamt 4,8 Monaten (1,6 bis 6,0 Monate) (vorher: 4,7 Monate (1,6 bis 6,0 Monate)) (9). Für die Vergleichstherapie Best Supportive Care lag keine neue Evidenz zum progressionsfreien Überleben vor. Auch für den Endpunkt objektive Ansprechrage wurde neue Evidenz identifiziert. Lee 2015 berichtete für Pemetrexed eine objektive Ansprechrage von 25,9% und für die platinhaltige Chemotherapie von 43,8%. Des Weiteren betrug die objektive Ansprechrage in der neu identifizierten Studie Vavalà 2016 bei platinhaltigen Kombinationschemotherapien 28,9% und bei Monochemotherapien 7,4%. Studienübergreifend ergibt sich für die zVT Chemotherapie somit eine objektive Ansprechrage von 23,8% (7,1% bis 43,8%) (vorher: 7,1% bis 34,1%) (9). Für die Vergleichstherapie Best Supportive Care lag zur objektiven Ansprechrage keine neue Evidenz vor. Die Krankheitskontrollrate bei einer Chemotherapie lag unter Berücksichtigung der neuen Daten aus Lee 2015 und Vavalà 2016 bei 62,6%	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																
(40,7% bis 78,8%) (vorher: 50,0% bis 78,8%) (9). Infolge des Updates der Literaturrecherche lag außerdem neue Evidenz zur zVT Best Supportive Care vor. In der Studie Vavalà 2016 wurde für Best Supportive Care eine Krankheitskontrollrate von 1,0% berichtet, die bei der Aktualisierung des historischen Vergleichs gegenüber Osimertinib berücksichtigt wurde. In den beiden Studien Lee 2015 und Vavalà 2016 wurden keine Daten zur Mortalität und Sicherheit berichtet. <u>Ergebnisse aus den aktualisierten nicht-adjustierten und adjustierten historischen Vergleichen</u> Basierend auf den neuen Datenschnitten zu AURAex, AURA2 und IMPRESS sowie der mittels bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Evidenz zu den Vergleichsstudien wurden die im Nutzendossier dargestellten historischen Vergleiche aktualisiert. Tabelle 4: Übersicht über alle Ergebnisse, die in den historischen Vergleichen berücksichtigt wurden: Kodierung A <table><tr><th>Studie</th><th>OS</th><th>PFS</th><th>ORR</th><th>DCR</th><th>Symptomatik</th><th>QoL</th><th>Sicherheit</th></tr><tr><td colspan="8">Osimertinib</td></tr><tr><td>AURAex</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>AURA2</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td>AURApool</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr><tr><td colspan="8">Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^a</td></tr><tr><td>IMPRESS</td><td>●</td><td>▲</td><td>▲</td><td>▲</td><td></td><td>▲</td><td>●</td></tr><tr><td>Goldberg 2013</td><td></td><td>▲</td><td>▲</td><td>▲</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	Studie	OS	PFS	ORR	DCR	Symptomatik	QoL	Sicherheit	Osimertinib								AURAex	●	●	●	●	●	●	●	AURA2	●	●	●	●	●	●	●	AURApool	●	●	●	●	●	●	●	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^a								IMPRESS	●	▲	▲	▲		▲	●	Goldberg 2013		▲	▲	▲				
Studie	OS	PFS	ORR	DCR	Symptomatik	QoL	Sicherheit																																																										
Osimertinib																																																																	
AURAex	●	●	●	●	●	●	●																																																										
AURA2	●	●	●	●	●	●	●																																																										
AURApool	●	●	●	●	●	●	●																																																										
Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes^a																																																																	
IMPRESS	●	▲	▲	▲		▲	●																																																										
Goldberg 2013		▲	▲	▲																																																													

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Halmos 2015		▲						
Mariano 2014			▲	▲				
Masuda 2015	▲	▲	▲	▲				
Lee 2015 ^b	●	●	●	●				
Park 2015	▲	▲	▲	▲				
Shukuya 2015	▲		▲					
Tseng 2014		▲	▲	▲				
Vavalà 2016 ^b			●	●				
Wu 2010	▲		▲					
Best Supportive Care								
Miller 2012		▲	▲					
Vavalà 2016 ^b				●				
a: Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes b: Neu identifizierte Studien beim Update (10.05.2016) der systematischen, bibliographischem Literaturrecherche zum historischen Vergleich ●: Neuer Datenschnitt mit neuen Ergebnissen: DCO Nov 15 ▲: Keine neuen Daten; IMPRESS: DCO Mai 14								
In Tabelle 4 ist eine Übersicht über alle Ergebnisse dargestellt, die in den nicht-adjustierten sowie dem adjustierten historischen Vergleich berücksichtigt wurden.								
Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse aus den aktualisierten historischen Vergleichen								

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. zVT	
Mortalität		
Gesamtüberleben ¹	<u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,543 (0,364; 0,809); p=0,0027 mOS: Osimertinib: NC; CT: 17,9 M 2L: HR (95%-KI): 0,401 (0,237; 0,678); p=0,0007 mOS: Osimertinib: NC; CT: 17,3 M <u>Adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,402 (0,241; 0,672); p=0,0010 mOS: Osimertinib: NC; CT: 14,1 M 2L: HR (95%-KI): 0,347 (0,179; 0,673); p=0,0016 mOS: Osimertinib: NC; CT: 14,1 M	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ²	<u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,323 (0,212; 0,490); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 11,0 M; CT: 4,8 M 2L: HR (95%-KI): 0,310 (0,201; 0,478); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 11,0 M; CT: 4,8 M <u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (BSC):</u> ≥3L: HR (95%-KI): 0,142 (0,095; 0,213); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 11,0 M; BSC: 0,9 M <u>Adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,275 (0,185; 0,407); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 11,0 M; CT: 5,3 M 2L: HR (95%-KI): 0,242 (0,148; 0,394); p<0,0001 mPFS: Osimertinib: 10,9 M; CT: 5,3 M	
Objektive Ansprechrates ²	<u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 6,210 (4,302; 8,965); p<0,001 2L: OR (95%-KI): 6,580 (3,974; 10,896); p<0,001	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (BSC):</u> ≥3L: OR (95%-KI): 61,832 (8,327; 459,151); p<0,001 <u>Adjustierter Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 5,31 (2,47; 11,40); p<0,001 2L: OR (95%-KI): 5,63 (2,32; 13,67); p<0,001	
Krankheitskontrollrate ²	<u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 6,037 (3,770; 9,667); p<0,001 2L: OR (95%-KI): 6,436 (3,166; 13,084); p<0,001 <u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (BSC):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 1047,818 (132,943; 8258,586); p<0,001 <u>Adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 4,72 (1,92; 11,58); p<0,001 2L: OR (95%-KI): 5,73 (1,84; 17,88); p=0,003	
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse ¹	<u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 1,249 (0,240; 6,516); p=0,792 2L: OR (95%-KI): 0,977 (0,136; 7,041); p=0,982 <u>Adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 1,50 (0,18; 12,78); p=0,711 Gesamt: HR (95%-KI): 0,607 (0,442; 0,832); p=0,0030 2L: OR (95%-KI): 1,49 (0,13; 16,81); p=0,747 2L: HR (95%-KI): 0,599 (0,408; 0,879); p=0,0102	
Schw erwiegende unerwünschte Ereignisse ¹	<u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 1,307 (0,816; 2,096); p=0,266 2L: OR (95%-KI): 0,983 (0,542; 1,783); p=0,955	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 1,28 (0,55; 2,97); p=0,565 Gesamt: HR (95%-KI): 0,788 (0,362; 1,715); p=0,5583 2L: OR (95%-KI): 0,82 (0,31; 2,20); p=0,692 2L: HR (95%-KI): 0,628 (0,254; 1,551); p=0,3259	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten ¹	<u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,618 (0,308; 1,241); p=0,176 2L: OR (95%-KI): 0,369 (0,128; 1,067); p=0,066 <u>Adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): NC Gesamt: HR (95%-KI): NC 2L: OR (95%-KI): NC 2L: HR (95%-KI): NC	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 ¹	<u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,796 (0,534; 1,188); p=0,264 2L: OR (95%-KI): 0,542 (0,323; 0,909); p= 0,020 <u>Adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,74 (0,38; 1,48); p=0,399 Gesamt: HR (95%-KI): 0,497 (0,286; 0,862); p= 0,0192 2L: OR (95%-KI): 0,47 (0,20; 0,1,08); p=0,074 2L: HR (95%-KI): 0,359 (0,185; 0,696); p= 0,0035	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 und $\geq 5\%$ Häufigkeit ¹	<u>Adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: Neutropenie: OR (95%-KI): 0,16 (0,04; 0,71) p= 0,016 Erniedrigte Neutrophilenanzahl: OR (95%-KI): 0,24 (0,06; 0,93) p= 0,039	
Unerwünschte Ereignisse mit $\geq 10\%$ Häufigkeit ¹	<u>Nicht-adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> PT zuungunsten von Osimertinib (p<0,05): Gesamt: <i>Diarrhö, Hautausschlag, Juckreiz, Paronychie, Stomatitis, trockene Haut</i> 2L: <i>Diarrhö, Hautausschlag, Juckreiz, Paronychie, Stomatitis, trockene Haut</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
PT zugunsten von Osimertinib (p<0,05): Gesamt: Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit, Asthenie, Leukopenie, Neutropenie, Anämie 2L: Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit, Asthenie, Leukopenie, Neutropenie <u>Adjustierter historischer Vergleich (Chemotherapie):</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,478 (0,126; 1,818); p=0,3107 Gesamt: PT zuungunsten von Osimertinib (p<0,05): Diarrhoe, trockene Haut, Paronychie, Abnahme der Blutplättchenanzahl, Hautausschlag, Stomatitis Gesamt: PT zugunsten von Osimertinib (p<0,05): Asthenie, Verstopfung, verminderter Appetit, Leukopenie, Übelkeit, erniedrigte Neutrophilenanzahl, Neutropenie, Erbrechen Gesamt: Berücksichtigung aller Patienten aus der AURAex- und AURA2-Studie 2L: Berücksichtigung der Patienten aus der Zweitlinienkohorte der AURAex- und AURA2-Studie ≥3L: Berücksichtigung der Patienten aus der Drittlinie oder späteren Therapielinien der AURAex- und AURA2-Studie adj. Gesamt: Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten adj. 2L: Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, ≥3L: Drittlinie und spätere Therapielinien, adj.: Adjustiert, BSC: Best Supportive Care, CT: Chemotherapie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, M: Monate, mOS: Medianes Gesamtüberleben, mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30, QLQ-LC13: Quality of Life-Questionnaire-Lung Cancer 13, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus, zVT: Zweifachvergleichstherapie Datenschnitt AURAex/AURA2: 01.11.2015 Datenschnitt IMPRESS: ¹ DCO Nov 15, ² DCO Mai 14; Quelle: Bericht zum nicht-adjustierten historischen Vergleich (9) und zum adjustierten historischen Vergleich (11)	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In Tabelle 5 sind die aktualisierten historischen Vergleiche dargestellt, die auf den neu verfügbaren Ergebnissen der AURA-Studien und der IMPRESS-Studie zum jeweiligen DCO Nov 15 sowie der bibliografisch identifizierten historischen Studien basieren. <u>Mortalität</u> Zum neuen DCO Nov 15 betrug die Datenreife im Hinblick auf das Gesamtüberleben 27% in der AURAex und 21% in AURA2-Studien. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 13 bis 13,8 Monaten. In beiden Studien und auch in der aggregierten Auswertung AURApool konnte die mediane Überlebenszeit noch nicht bestimmt werden. Mit dem Update der historischen Vergleiche wurde ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, gegenüber einer Chemotherapie sowohl im nicht-adjustierten als auch im adjustierten historischen Vergleich gezeigt (nicht-adj. hist. Vergleich: HR: 0,543; p=0,0027, adj. hist. Vergleich: HR: 0,402; p=0,0010). Dieser statistisch signifikante Überlebensvorteil zeigt sich auch für Patienten in der Zweitlinienkohorte (nicht-adj. hist. Vergleich: HR: 0,401; p=0,0007, adj. hist. Vergleich: HR: 0,347; p=0,0016). Dieser Effekt wurde in allen Sensitivitätsanalysen sowohl in der gesamten Patientenpopulation als auch bei Patienten in der Zweitlinie bestätigt.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

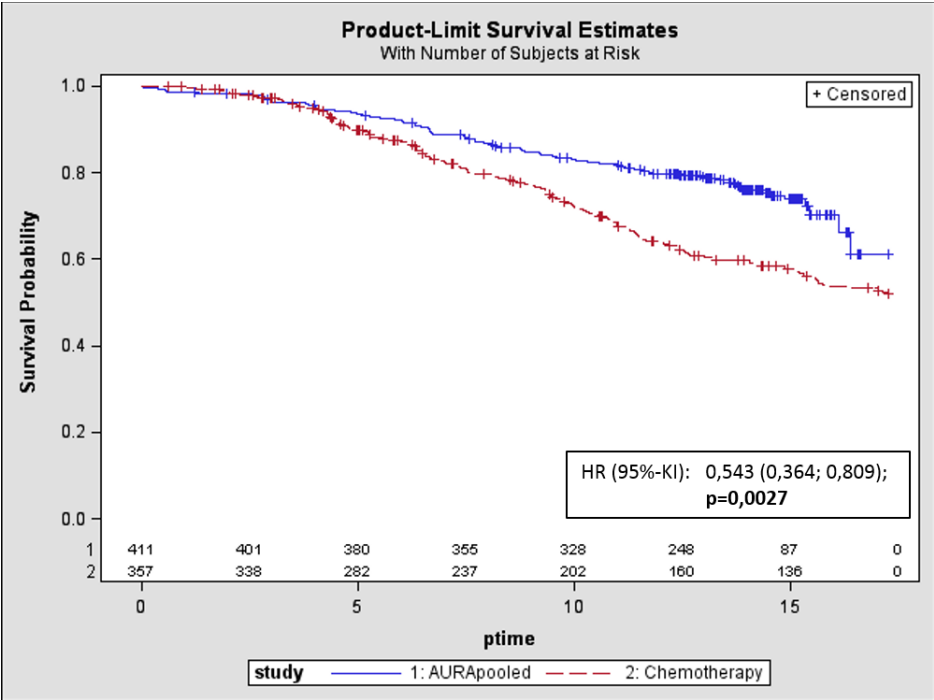


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem nicht-adjustierten historischen Vergleich (DCO Nov 15)
Quelle: Bericht zum nicht-adjustierten historischen Vergleich (11)

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

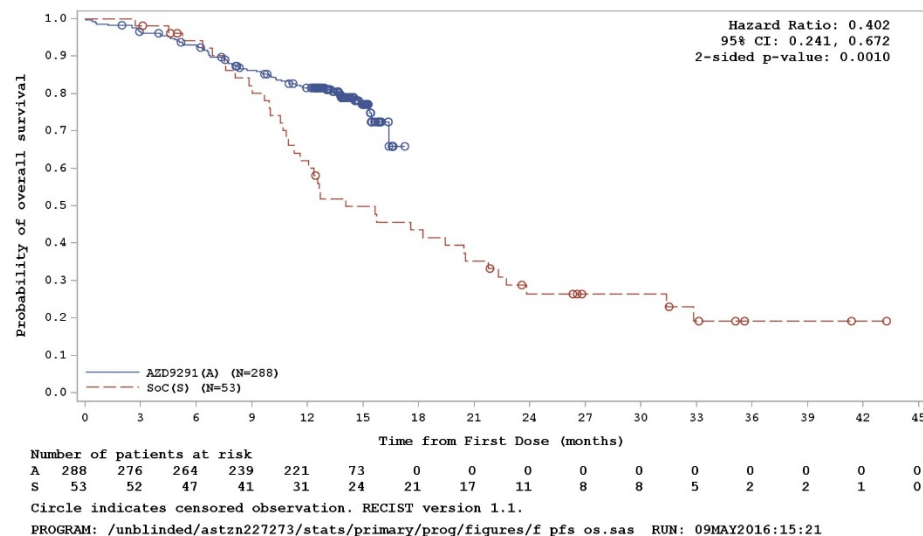


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem adjustierten historischen Vergleich (DCO Nov 15)

Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (9)

Morbidität

Für die Morbiditätsendpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate wurde der statistisch signifikante Vorteil zur Wirksamkeit von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie in beiden Vergleichen sowohl für die Gesamtpopulation, als auch für Patienten der Zweitlinienkohorte bestätigt. **Ferner konnte durch die neu verfügbare Studie von Vavalà 2016 ein statistisch signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben zugunsten von Osimertinib im Vergleich zu Best Supportive Care gezeigt werden.**

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zusammenfassung Mortalität und Morbidität</u> In den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität stellt sich die Wirksamkeit von Osimertinib über alle Datenschnitte insgesamt sehr einheitlich dar. Aufgrund der höheren Datenreife des vorliegenden DCO Nov 15 konnte erstmalig ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, gegenüber einer Chemotherapie gezeigt werden. Die im Nutzendossier gezeigten Effekte auf die Morbiditätsendpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate zugunsten von Osimertinib wurden sowohl im aktualisierten nicht-adjustierten Vergleich als auch im aktualisierten adjustierten historischen Vergleich eindrucksvoll bestätigt. Daher ergibt sich im Gesamtbild der vorgelegten historischen Vergleiche konsistent ein starker und insbesondere robuster Effekt zugunsten von Patienten, die mit Osimertinib behandelt wurden, gegenüber Chemotherapie und gegenüber Best Supportive Care. <u>Lebensqualität</u> Zum Endpunkt Lebensqualität stehen keine aktualisierten Ergebnisse zur Verfügung. Im vorliegenden Nutzendossier zum DCO Mai 15 wurde im historischen Vergleich für Osimertinib eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Chemotherapie in den Wochen 6 und 24 nachgewiesen. In der Gesamtabwägung der vorgelegten, aktualisierten Ergebnisse ergibt sich somit für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<u>Sicherheit</u> In der aktuellen Auswertung der AURA-Studien betrug die mediane Behandlungsdauer für die Therapie mit Osimertinib 13,0 Monate (AURApool). Gegenüber dem vorherigen Auswertungszeitpunkt (7,7 Monate) war der Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse damit fast doppelt so lang. Im Gegensatz dazu blieb die Behandlungsdauer in der IMPRESS-Studie beim aktuellen Datenschnitt fast unverändert (5,5 Monate). Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der Behandlungsdauer in den Studien zum Zeitpunkt der verschiedenen Datenschnitte. Tabelle 6: Behandlungsdauer bei verschiedenen DCO in den vorgelegten Studien <table><tr><th></th><th>AURAex</th><th>AURA2</th><th>AURApool</th><th>IMPRESS</th></tr><tr><td rowspan="2">Mediane Behandlungsdauer in Monaten, gesamt</td><td>DCO Mai 15: 8,2</td><td>DCO Mai 15: 7,4</td><td>DCO Mai 15: 7,7</td><td>DCO Mai 14: Gesamt: 5,3 Chemo-Phase: 4,0</td></tr><tr><td>DCO Nov 15: 13,2</td><td>DCO Nov 15: 13,0</td><td>DCO Nov 15: 13,0</td><td>DCO Nov 15: Gesamt: 5,5 Chemo-Phase: 4,0</td></tr></table> DOC: Datenschnitt Quelle: Studienberichte AURAex, AURA2, IMPRESS (2, 3, 6), aggregierte Auswertung AURApool (4) Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse war zum aktuellen Auswertungszeitpunkt für die Therapie mit Osimertinib mehr als doppelt so lang wie für die Chemotherapie, und die Wahrscheinlichkeit, dass ein unerwünschtes Ereignis unter Osimertinib berichtet wurde, war dadurch deutlich erhöht. Ein Vergleich der naiven Risikoraten für die Sicherheitskategorien ist damit in der aktuellen Auswertung stark zuun-		AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS	Mediane Behandlungsdauer in Monaten, gesamt	DCO Mai 15: 8,2	DCO Mai 15: 7,4	DCO Mai 15: 7,7	DCO Mai 14: Gesamt: 5,3 Chemo-Phase: 4,0	DCO Nov 15: 13,2	DCO Nov 15: 13,0	DCO Nov 15: 13,0	DCO Nov 15: Gesamt: 5,5 Chemo-Phase: 4,0	
	AURAex	AURA2	AURApool	IMPRESS											
Mediane Behandlungsdauer in Monaten, gesamt	DCO Mai 15: 8,2	DCO Mai 15: 7,4	DCO Mai 15: 7,7	DCO Mai 14: Gesamt: 5,3 Chemo-Phase: 4,0											
	DCO Nov 15: 13,2	DCO Nov 15: 13,0	DCO Nov 15: 13,0	DCO Nov 15: Gesamt: 5,5 Chemo-Phase: 4,0											

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gunsten von Osimertinib verzerrt. Um für potentielle Verzerrungen aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten zu adjustieren, wurden für die Sicherheitskategorien im adjustierten historischen Vergleich Analysen für die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen durchgeführt. In der Zielpopulation der Patienten mit positiver T790M-Mutation wurde im adjustierten historischen Vergleich für die Osimertinib-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für das Auftreten eines unerwünschten Ereignis zu einem beliebigen Zeitpunkt sowohl in der Gesamtpopulation (HR (95%-KI): 0,607 (0,442; 0,832), p=0,003) als auch der Zweitlinienpopulation (HR (95%-KI): 0,599 (0,408; 0,879), p=0,0102) zu beiden Auswertungszeitpunkten gezeigt. Auch für schwere unerwünschte Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 wurde der statistisch signifikante Vorteil von Osimertinib gegenüber der Chemotherapie zu beiden Auswertungszeitpunkten im adjustierten historischen Vergleich bestätigt. In der aktuellen Auswertung wurde für die Osimertinib-Therapie in der Gesamtpopulation ein HR (95%-KI) von 0,497 (0,286; 0,862, p=0,0192) und in der Zweitlinienpopulation von 0,359 (0,185; 0,696, p=0,0035) gezeigt. Der im Nutzendossier noch dargestellte Vorteil von Osimertinib in den naiven Risiko-Raten wurde in der aktuellen Analyse nicht bestätigt, was jedoch auf die starke Verzerrung durch die deutlich unterschiedlichen Behandlungszeiten zurückzuführen ist. Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 und einer Frequenz $\geq 5\%$ wurden bei Patienten, die Osimertinib erhielten, bisher nicht beobachtet. Im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie traten bei mehr als 5% der Patienten eine schwere Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahlen auf und für diese zwei unerwünschten Ereignisse wurde entsprechend ein statistisch signifi-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kanter Vorteil für Osimertinib bei beiden Auswertungszeitpunkten gezeigt. Auch auf der Ebene einzelner unerwünschter Ereignisse wurden deutliche Vorteile zugunsten von Osimertinib gegenüber Chemotherapie sowohl im nicht-adjustierten als auch adjustierten historischen Vergleich beobachtet. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurden in den beiden historischen Vergleichen keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet. <u>Zusammenfassung Sicherheit</u> Der Vergleich der Sicherheit war aufgrund der mehr als doppelt so langen Behandlungsdauer zuungunsten von Osimertinib stark verzerrt. Für jegliche und schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 wurde ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des Risikos des Auftretens eines solchen Ereignisses zugunsten von Osimertinib gegenüber Chemotherapie in der Zielpopulation gezeigt. Insbesondere die Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3, die für Patienten oft besonders belastend sind, hat dies sowohl aus klinischer Perspektive als auch aus Patientensicht einen besonders hohen Stellenwert. In der Gesamtschau der vorliegenden Sicherheitsdaten ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Osimertinib. <u>Zusammenfassung historische Vergleiche</u> Zusammenfassend zeigen die historischen Vergleiche eine deutliche, statistisch signifikante Überlegenheit von Osimertinib gegenüber einer Chemotherapie bzw. Best Supportive Care. Hierbei sind insbesondere die aktualisierten Ergebnisse zur Mortalität hervorzuheben, da hier konsistent in beiden historischen Vergleichen (versus Chemotherapie) ein	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
statistisch hochsignifikanter, starker und robuster Überlebensvorteil zugunsten von Osimertinib gezeigt wurde. Auch für die Morbiditäts-endpunkte progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate und Krankheitskontrollrate, weiterhin gestützt durch die im Nutzendossier präsentierte (und mit dieser Stellungnahme aktualisierte) Assoziations-analyse, sowie auch für die Sicherheit wurden statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Osimertinib bestätigt. Da dieses Ergebnis konsistent sowohl über alle Einzelstudien zu Osimertinib als auch in einem adjustierten historischen Vergleich sowie in weiteren nicht-adjustierten Vergleichen nachgewiesen wurde, kann mit hoher Wahrscheinlichkeiten ausgeschlossen werden, dass der gezeigte Vorteil von Osimertinib auf einer systematischen Verzerrung basiert. AstraZeneca ist davon überzeugt, dass die im Nutzendossier und in dieser Stellungnahme aktualisierte Gesamtevidenz geeignet ist, um das Vorliegen des Zusatznutzens von Osimertinib zu bewerten und darüber hinaus dessen Ausmaß abzuschätzen. In der Gesamtabwägung der vorgelegten, aktualisierten Daten ergibt sich somit ein starker und insbesondere robuster Effekt im Hinblick auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, bei gleichzeitig geringerer Nebenwirkungsbelastung zugunsten von Osimertinib. Dies deutet darauf hin, dass mit Osimertinib eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens erreicht wird, so dass daraus insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Kodierung B	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
Für die Beurteilung des Zusatznutzens von Osimertinib bei der Behandlung von EGFR TKI-naiven Patienten mit NSCLC und nachgewiesener <i>de novo</i> T790M-Mutation sind derzeit in erster Linie die im EPAR dokumentierten qualitativen und semiquantitativen Erwägungen der Zulassungsbehörde maßgeblich. AstraZeneca hat darüber hinaus im Nutzendossier weitere Daten aus der Phase I der AURA-Studie (Dosisexpansion) präsentiert. Weitere Daten aus Vergleichsstudien zu der Zielpopulation sind nicht verfügbar, daher werden die Ergebnisse zur Kodierung B nachfolgend deskriptiv beschrieben. B1 Deskriptive Daten für die Studie AURA Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse für die Studie AURA: Kodierung B <table><tr><th>Studie</th><th>OS</th><th>PFS</th><th>ORR</th><th>DCR</th><th>Symptomatik</th><th>QoL</th><th>Sicherheit</th></tr><tr><td>AURA, Ph I</td><td>•</td><td>•</td><td>•</td><td></td><td></td><td></td><td>•</td></tr></table> •: Neuer Datenschnitt mit neuen Ergebnissen (DCO Jan 16) In Tabelle 7 ist eine Übersicht über alle Ergebnisse dargestellt, die zur Beurteilung des Zusatznutzens bei der Behandlung von EGFR TKI-naiven Patienten mit NSCLC und nachgewiesener <i>de novo</i> T790M-Mutation berücksichtigt wurden. Tabelle 8: Übersicht der Ergebnisse für die 80 mg-Erstlinienkohorte und	Studie	OS	PFS	ORR	DCR	Symptomatik	QoL	Sicherheit	AURA, Ph I	•	•	•				•	Zu Kodierung B1: Die Einreichung neuer Daten wurde zur Kenntnis genommen, jedoch hatten diese keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA: Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt die Daten von vier Patienten mit einer <i>de novo</i>-T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, wobei auch nur zwei dieser vier Patienten nicht vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit <i>de novo</i>-T790M-Mutation vor.
Studie	OS	PFS	ORR	DCR	Symptomatik	QoL	Sicherheit										
AURA, Ph I	•	•	•				•										

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Zielpopulation			
Endpunkt	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel ¹ N=30	AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte <i>de novo</i> T790M+ 80 mg Osimertinib Kapsel ¹ N=4	
Mortalität			
Anzahl Patienten mit UE mit Ausgang Tod N (%)	0	0	
Anzahl Patienten mit RECIST Progress N (%)	13 (43,3)	2 (50,0)	
Lebend und progressionsfrei N (%)	13 (43,3)	2 (50,0)	
Studie beendet ² N (%)	4 (13,3)	0	
Morbidität			
<i>Bestes Gesamtansprechen</i>			
Anzahl Patienten mit CR N (%)	0	0	
Anzahl Patienten mit PR N (%)	20 (66,7)	4 (100,0)	
Anzahl Patienten mit SD ≥6 Wochen N (%)	8 (26,7)	0	
Anzahl Patienten mit PD N (%)	2 (6,7)	0	
<i>Objektive Ansprechrates</i> N(%) (95% KI)	20 (66,7) (47,2; 82,7)	4 (100,0) (39,76; 100,0)	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Progressionsfreies Überleben</i>			
Gesamtzahl Ereignisse	13 (43,3)	2 (50,0)	
25-Perzentil (Monate)	12,2	16,3	
Median (95% KI)	NC (12,3; NC)	NC (13,7; NC)	
75-Perzentil (Monate)	NC	NC	
Anteil progressionsfreier Patienten (%)			
nach 3 Monaten (95%-KI)	89,9 (71,8; 96,6)	100,0 (100,0; 100,0)	
nach 6 Monaten (95%-KI)	83,0 (63,8; 92,5)	100,0 (100,0; 100,0)	
nach 9 Monaten (95%-KI)	83,0 (63,8; 92,5)	100,0 (100,0; 100,0)	
nach 12 Monaten (95%-KI)	75,4 (55,1; 87,5)	100,0 (100,0; 100,0)	
nach 15 Monaten (95%-KI)	60,3 (39,8; 75,8)	75 (12,8; 96,1)	
nach 18 Monaten (95%-KI)	56,6 (36,2; 72,6)	75 (12,8; 96,1)	
nach 21 Monaten (95%-KI)	52,5 (32,4; 69,2)	50,0 (5,8; 84,5)	
Sicherheit^a			
Unerwünschte Ereignisse N %, (95%-KI)	30 100,0 (88,4; NC)	4 100,0 (39,8; NC)	
Schwerwiegende Ereignisse N %, (95%-KI)	11 36,7 (19,9; 56,1)	0	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten N %, (95%-KI)	4 13,3 (3,8; 30,7)	0	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 N %, (95%-KI)	13 43,3 (25,5; 62,6)	1 25,0 (0,6; 80,6)	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥3 und ≥5% Häufigkeit N %, (95%-KI)	Neutropenie: 2 6,7 (0,8; 22,1)	Übelkeit: 1 25,0 (0,6; 80,6)	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unerwünschte Ereignisse mit ≥10% Häufigkeit ³	<i>Diarrhö, Stomatitis, Paronychie, trockene Haut, Hautausschlag, Verstopfung, Fatigue, Dermatitis acneiform, Juckreiz, verminderter Appetit, Übelkeit, Anämie, Gewichtsverlust, Infektion der oberen Atemwege, Abnahme der Blutplättchenanzahl, Abnahme der Leukozytenanzahl, Husten, Insomnie, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Nasenbluten, Hautfissuren, Rückenschmerzen, Bindehautentzündung, Ulzerationen im Mund, Muskelkrämpfe, muskuloskelettaler Brustschmerzen, Augentrockenheit, Pneumonie, Fieber, Thrombocytopenie, Kopfschmerzen, grippeähnliche Symptome, Hautausschlag (Makula), Harnwegsinfektionen, Gastritis, Hämptyse, Hämorrhoiden, Akne, Gelenkschmerzen, Leukopenie, Neutropenie, Schmerzen der Extremitäten, Hand-Fuß-Syndrom, Zahnfleischentzündung, oropharyngeale Schmerzen, Pneumonitis.</i>	<i>Diarrhö, Verstopfung, trockene Haut, Augentrockenheit, Epistaxis, Erbrechen, Fatigue, Fieber, Harnwegsinfektion, Hautausschlag, Husten, Kopfschmerzen, Übelkeit, verminderter Appetit, Abnahme der Blutplättchenanzahl, Bauchschmerzen, Dehydration, Durst, Dysgeusie, Gewichtsreduktion, Grippe, grippeähnliche Symptome, Hämorrhoiden, Hautfissuren, Hypertension, Juckreiz, kognitive Erkrankung, lokale Infektion, mukosale Entzündung, Mundtrockenheit, Mundulzeration, Muskelkrämpfe, muskuloskelettaler Schmerz, Nachtschweiß, Neuralgie, Orale Candidiasis, Oropharyngealschmerz, Parästhesie, Periorbitales Ödem, Pneumonitis, Postlaminektomie-Syndrom, Pustelauausschlag, Rückenschmerzen, Schlaflosigkeit, Schüttelfrost, Schwerhörigkeit, Schwindel, Sehbehinderung, Sinustachykardie, Stomatitis, Stress, Zahnfleischentzündung, Zahnschmerzen</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
a: Konfidenzintervalle: Eigene Berechnung; gerundet auf eine Nachkommastelle 1L: Erstlinienkohorte, N: Anzahl, UE: unerwünschtes Ereignis, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen), PR: Partial Response (partielltes Ansprechen), PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression), SD: Stable Disease (Stabiler Erkrankungszustand), CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, KI: Konfidenzintervall, NC: Nicht berechenbar, ¹ DCO Jan 16 ² Für AURA Phase I Dosisexpansion 1L Kohorte EGFR+ 80 mg Osimertinib Kapsel (N=30): Einwilligung zur Studie entzogen 3 Patienten, andere Gründe 1 Patient ³ In der Zielpopulation sind in dieser UE-Kategorie alle berichteten UE aufgeführt, da ein Patient 25% entspricht. Quelle: Post-hoc-Analyse AURA Ph I (12) In die Dosisescalationsphase der Phase I der AURA-Studie konnten Patienten mit einer nachgewiesenen EGFR-Mutation eingeschlossen werden. Hierzu zählten sowohl T790M-positive als auch T790M-negative NSCLC-Patienten. Die nachfolgende Darstellung für die Kodierung B bezieht sich auf nicht vorbehandelte Patienten der Dosisescalationsphase-Kohorte mit NSCLC und einer nachgewiesenen EGFR-Mutation, die zulassungskonform 80 mg Osimertinib täglich als Erstlinientherapie erhalten haben. Diese Kohorte wird nachfolgend als 80 mg-Erstlinienkohorte bezeichnet. Aus dieser Kohorte werden nur diejenigen Patienten als Zielpopulation herangezogen, bei denen eine bestätigte <i>de novo</i> T790M-Mutation vorlag. Zum neuen Datenschnitt der AURA-Studie Phase I ist in der 80 mg-Erstlinienkohorte inklusive der Zielpopulation (<i>de novo</i> T790M-mutations-positiv, TKI-naiv) im Behandlungszeitraum der Studie noch kein Patient verstorben. Im Vergleich zu den im Nutzendossier vorgelegten Daten wurde zum neuen Datenschnitt ein weiterer Krankheitsprogress in der 80 mg-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erstlinienkohorte berichtet. In der Zielpopulation hatten zum Zeitpunkt des Datenschnittes zwei Patienten einen Progress erfahren, zwei weitere sind derzeit noch progressionsfrei, und keiner hat die Studie beendet. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit konnte in der aktualisierten Analyse noch nicht ermittelt werden, aufgrund der längeren Behandlungszeit konnte jedoch bestimmt werden, dass nach 15 und 18 Monaten 3 (75%) Patienten und nach 21 Monaten noch 2 (50%) Patienten der Zielpopulation progressionsfrei waren. Die im Nutzendossier gezeigten Daten zu den Endpunkten bestes Ansprechen und objektive Ansprechrare wurden im neuen Datenschnitt bestätigt. Im Vergleich zu den im Nutzendossier gezeigten Daten traten in der 80 mg-Erstlinienkohorte nur zwei weitere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie zwei unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 auf. Im Hinblick auf die längere Behandlungsdauer zum DCO Jan 16 ist die Beobachtung von nur zwei weiteren unerwünschten Ereignissen bemerkenswert und bestätigt das vergleichsweise gute Sicherheitsprofil von Osimertinib. In der Zielpopulation traten keine neuen Ereignisse auf, und als einziges unerwünschtes Ereignis mit CTCAE Grad ≥ 3 wurde <i>Übelkeit</i> bei einem Patienten berichtet. In der Gesamtschau der Ergebnisse und unter Berücksichtigung der gegenwärtigen Ergebnisse ergibt sich für die Behandlung mit Osimertinib bei TKI-naiven Patienten mit einer <i>de novo</i>-Mutation ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>C1 Neue Sensitivitätsanalyse zum adjustierten historischen Vergleich (unter Berücksichtigung der gesamten Patientenpopulation)</u> Der vorgelegte adjustierte historische Vergleich, der Patienten mit einer bestätigten T790M-Mutation aus den AURA-Studien und dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie miteinander vergleicht, wurde mittels Propensity-Score-Verfahren für Baseline-Unterschiede der Patienten adjustiert. Diese Analyseverfahren ist ein in der Fachwelt akzeptiertes Verfahren, das vom methodischen Ansatz und vom Evidenzniveau her einer adjustierten Beobachtungsstudie ähnelt. Bei diesem Verfahren wurde für alle Baseline-Charakteristika überprüft, ob relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorliegen, und prognostisch relevante Baseline-Charakteristika wurden für die Berechnung eines Propensity-Scores berücksichtigt. Nach Berechnung des Propensity-Scores für alle Patienten in beiden Behandlungsgruppen wurden alle Patienten ausgeschlossen, deren Propensity-Score sich außerhalb der Überlappung der Propensity-Score-Verteilung der Behandlungsgruppen befand (sog. Trimming). Um - im Sinne einer Stellungnahme zu den Anmerkungen im Vorbericht des IQWiG - zu zeigen, dass die Ergebnissicherheit durch dieses Trimming nicht beeinflusst wurde, stellt AstraZeneca nachfolgend zwei weitere Sensitivitätsanalysen zur Verfügung (11). In der ersten Sensitivitätsanalyse wurde die Patientengruppe mittels Propensity-Score ohne Trimming adjustiert und in einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurde die gesamte Patientenpopulation ohne Adjustierung betrachtet (ohne Propensity-Score und ohne Trimming).	Zu Kodierung C1: Die Einreichung der neuen Sensitivitätsanalyse wurde zur Kenntnis genommen, jedoch hatte diese keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA: Um den Unterschieden zwischen den eingeschlossenen Studienpopulationen aus den verschiedenen Studien zu begegnen, adjustierte der pharmazeutische Unternehmer Störgrößen durch post hoc selektierte, in den Studien beobachtete Patientencharakteristika mittels „Propensity Score Matching“. Dadurch konnten jedoch relevante Anteile der Patientenzahlen beim Vergleich der Zweitlinie im Osimertinib-Arm (ca. 28 %) und im Vergleichsarm der IMPRESS-Studie (ca. 15 %) nicht berücksichtigt werden. Da ferner unklar ist, ob diese Selektion die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht verringert, wird durch diese Adjustierung der beobachteten Patientencharakteristika nicht die Ergebnissicherheit einer randomisierten klinischen Studie (RCT) oder eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von RCT erreicht. Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai 2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 9: Sensitivitätsanalyse zum adjustierten historischen Vergleich		
Endpunkt	Ergebnis Osimertinib vs. Chemotherapie	
Mortalität		
Gesamtüberleben ¹	<u>Mit Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,443 (0,272; 0,723); p=0,0019 2L: HR (95%-KI): 0,375 (0,203; 0,694); p=0,0020 <u>Ohne Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,479 (0,316; 0,727); p=0,001	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ²	<u>Mit Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,282 (0,192; 0,415); p<0,0001 2L: HR (95%-KI): 0,245 (0,152; 0,393); p<0,0001 <u>Ohne Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: HR (95%-KI): 0,28 (0,20; 0,40); p<0,001	
Objektive Ansprechrates ²	<u>Mit Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: OR (95%-KI): 5,36 (2,54; 11,34); p<0,001 2L: OR (95%-KI): 5,84 (2,45; 13,88); p<0,001	
Krankheitskontrollrate ²	<u>Mit Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: OR (95%-KI): 4,54 (1,88; 10,98); p<0,001 2L: OR (95%-KI): 4,73 (1,68; 13,33); p=0,003	
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse ¹	<u>Mit Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: OR (95%-KI): 1,60 (0,18; 14,22); p=0,675 Gesamt: HR (95%-KI): 0,615 (0,452; 0,837); p=0,0030 2L: OR (95%-KI): 1,47 (0,15; 15,00); p=0,743 2L: HR (95%-KI): 0,631 (0,435; 0,915); p=0,0177	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Ohne Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: OR (95%-KI): 1,333 (0,153; 11,609); p=0,794 Gesamt: HR (95%-KI): 0,626 (0,476; 0,823); p=0,0015	
Schw erwiegende unerw ünschte Ereignisse ¹	<u>Mit Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: OR (95%-KI): 1,18 (0,54; 2,59); p=0,682 Gesamt: HR (95%-KI): 0,711 (0,352; 1,434); p=0,3559 2L: OR (95%-KI): 0,92 (0,37; 2,32); p=0,863 2L: HR (95%-KI): 0,641(0,278; 1,478); p=0,3086 <u>Ohne Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: OR (95%-KI): 1,571 (0,788; 3,130); p=0,200 Gesamt: HR (95%-KI): 0,888 (0,473; 1,665); p=0,7146	
Unerw ünschte Ereignis- se, die zum Therapie- abbruch führten ¹	<u>Mit Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,65 (0,21; 1,99); p=0,447 Gesamt: HR (95%-KI): NC 2L: OR (95%-KI): NC 2L: HR (95%-KI): NC <u>Ohne Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,577 (0,226; 1,476); p=0,251 Gesamt: HR (95%-KI): 0,421 (0,170; 1,044); p=0,0865	
Unerw ünschte Ereignis- se mit CTCAE Grad ≥3 ¹	<u>Mit Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,72 (0,37; 1,39); p=0,322 Gesamt: HR (95%-KI): 0,480 (0,284; 0,811); p=0,0095 2L: OR (95%-KI): 0,5 (0,23; 1,10); p=0,086 2L: HR (95%-KI): 0,355 (0,187; 0,675); p=0,0025 <u>Ohne Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: OR (95%-KI): 0,931 (0,534; 1,624); p=0,802 Gesamt: HR (95%-KI): 0,598 (0,383; 0,936); p=0,0338	
Unerw ünschte Ereignis- se mit CTCAE Grad ≥3 und ≥5% Häufigkeit ¹	<u>Mit Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: Neutropenie: OR (95%-KI): 0,16 (0,04; 0,71); p= 0,016 Erniedrigte Neutrophilenanzahl: OR (95%-KI) 0,24 (0,06; 0,93); p=0,039	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Ohne Propensity-Score und ohne Trimming:</u> Gesamt: PT zugunsten (p<0,05) von Osimertinib: Neutropenie: OR (95%-KI): 0,212 (0,100; 0,448); p<0,0001 Erniedrigte Neutrophilenanzahl: 0,379 (0,174; 0,825); p=0,015	
Unerwünschte Ereignisse mit ≥10% Häufigkeit ^{1:A}	<u>Mit Propensity-Score und ohne Trimming:</u> PT zuungunsten von Osimertinib (p<0,05): Gesamt: <i>Diarrhoe</i> PT zugunsten von Osimertinib (p<0,05): Gesamt: <i>Übelkeit, verringerter Appetit, Verstopfung, Erbrechen</i>	
	<u>Ohne Propensity-Score und ohne Trimming:</u> PT zuungunsten von Osimertinib (p<0,05): Gesamt: <i>Diarrhoe</i> PT zugunsten von Osimertinib (p<0,05): Gesamt: <i>Übelkeit, Verstopfung, Anämie, Erbrechen</i>	
a: Kumuliert für OR und HR Gesamt: Aus der Gesamtpatientenpopulation im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Aus der Zweitlinienkohorte im adjustierten Vergleich berücksichtigte Patienten 2L: Zweitlinie, CT: Chemotherapie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, M: Monate, mOS: Medianes Gesamtüberleben, mPFS: Medianes progressionsfreies Überleben, NC: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, PT: Preferred Term, vs.: Versus Datenschnitt AURAex/AURA2: 01.11.2015 Datenschnitt IMPRESS: ¹ DCO Nov 15, ² DCO Mai 14; Quelle: Bericht zum adjustierten historischen Vergleich (11)		
Zusammenfassend wird die Ergebnissicherheit des adjustierten historischen Vergleichs durch die in allen Sensitivitätsanalysen gezeigten konsistenten Effekte zugunsten von Osimertinib, die im aktualisierten adjustierten historischen Vergleich (Abschnitt A2) sowohl in der gesamten Patientenpopulation als auch bei Patienten in der Zweitlinie vorlie-		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gen, bestätigt. Aus den genannten Gründen kann mit einer hohen Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass keine systematische Verzerrung zugunsten von Osimertinib vorliegt und der adjustierte historische Vergleich geeignet ist, um das Vorliegen und das Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib zu bewerten. Es ergibt sich somit ein starker und insbesondere robuster Effekt zugunsten von Osimertinib, aus dem ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.	
<u>C2 Aktualisierte Assoziationsanalyse für progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben</u> Um die immense Bedeutung des progressionsfreien Überlebens für den einzelnen Patienten der hier untersuchten Zielpopulation zu unterstreichen, wurde im Nutzendossier mithilfe eines COX-proportionalen Hazard-Modells (mit dem Progressionsstatus (ja/nein) als zeitabhängige Variable) eine mögliche Assoziation zwischen einer Krankheitsprogression und dem Risiko eines Patienten zu versterben untersucht. Auch wenn diese Analysen im Vorbericht des IQWiG überhaupt keine Würdigung fanden, ist AstraZeneca weiterhin davon überzeugt, dass es sich hierbei um wichtiges supportives Datenmaterial im Hinblick auf die Frage der Patientenrelevanz RECIST-basierter Krankheitsprogressionen handelt. Entsprechend wurde diese Analyse für die Studien AURAex, AURA2 und die aggregierten Auswertung AURApool, basierend auf dem neuen DCO Nov 15, für diese Stellungnahme aktualisiert.	Zu Kodierung C2: Die Einreichung der aktualisierten Assoziationsanalyse zu PFS und OS wurde zur Kenntnis genommen, jedoch hatte diese keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA: Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich, weshalb der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein müsste, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai 2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht. Insgesamt ist die Ergebnissicherheit der Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Therapie-Arm der Studie IMPRESS nach der Adjustierung so schwach, dass diese Daten für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind

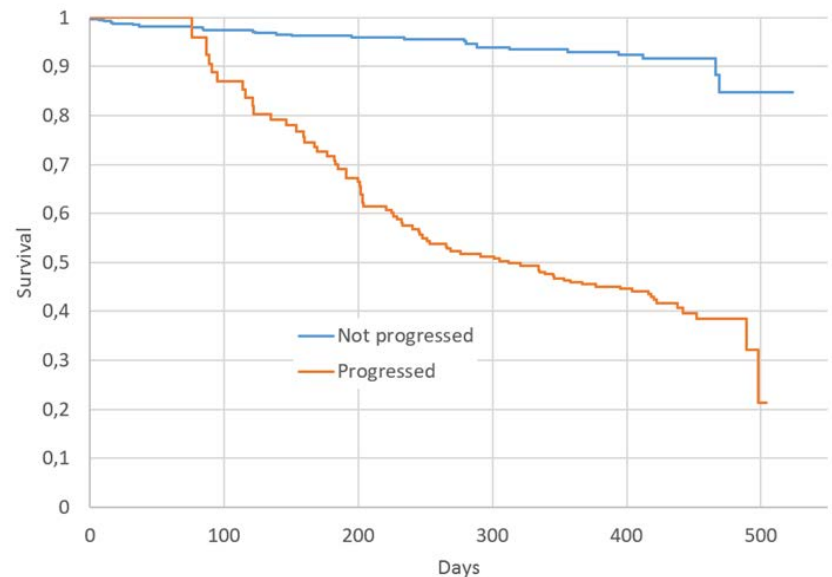
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
Tabelle 10: Ergebnisse der Analyse zur Assoziation zwischen dem Progressionsstatus und dem Gesamtüberleben <table border="1" data-bbox="152 475 1086 691"> <thead> <tr> <th>Studie</th><th>Hazard Ratio des Gesamtüberlebens für progredient vs. nicht progredient (95%-KI)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AURApool</td><td>12,1 (7,3; 20,0)</td></tr> <tr> <td>AURAex</td><td>16,1 (7,6; 34,1)</td></tr> <tr> <td>AURA2</td><td>9,1 (4,5; 18,3)</td></tr> </tbody> </table> KI: Konfidenzintervall, vs.: Versus Datenschnitt: DCO Nov 15 Quelle: Bericht zur Assoziationsstudie (13) Auch für den neuen Datenschnitt zeigt das Regressionsmodell eine starke Assoziation zwischen Krankheitsprogression und dem Gesamtüberleben. Basierend auf den Daten der aggregierten Auswertung von AURApool ergibt sich für progrediente Patienten ein um etwa 12-fach erhöhtes Risiko zu versterben (Tabelle 10).	Studie	Hazard Ratio des Gesamtüberlebens für progredient vs. nicht progredient (95%-KI)	AURApool	12,1 (7,3; 20,0)	AURAex	16,1 (7,6; 34,1)	AURA2	9,1 (4,5; 18,3)	und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können.
Studie	Hazard Ratio des Gesamtüberlebens für progredient vs. nicht progredient (95%-KI)								
AURApool	12,1 (7,3; 20,0)								
AURAex	16,1 (7,6; 34,1)								
AURA2	9,1 (4,5; 18,3)								

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Subjects at risk

Not progressed	411	378	341	314	288	252	218	200	125	61	10
Progressed	0	25	50	67	78	92	111	112	85	33	1

Abbildung 5: Simon & Makuch-Kurve für progredient vs. nicht progredient auf Basis der aggregierten Patientendaten (AURApool) aus der AURAex- und der AURA2-Studie
Quelle: Bericht zur Assoziationsstudie (13)

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>C3 Intrakranielle Wirksamkeit bei ZNS-Metastasierung</u> <i>Hinweise auf Wirksamkeit von Osimertinib bei ZNS Metastasierung</i> Gehirnmetastasen treten bei Patienten mit NSCLC häufig auf und es ist künftig zu erwarten, dass die Häufigkeit infolge des therapeutischen Fortschritts und dem damit verbundenen verlängerten Überleben zunehmen wird. Eine zerebrale Metastasierung ist in der Regel mit einer verkürzten Überlebenszeit verbunden. Patienten mit Metastasen im ZNS leiden unter verschiedenen neurologischen Symptomen, wie z.B. Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, kognitiven oder motorischen Störungen, die ein multimodales therapeutisches Vorgehen mit Kortisontherapie, Bestrahlung, Operation und/oder systemischer Therapie erfordern, um die Symptomlast zu lindern und die Lebensqualität der Betroffenen zu erhalten (14-16). In der systemischen Therapie wurde in neueren Studien eine Wirksamkeit einer Erstlinien-Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed sowie einer Ganzhirnbestrahlung bei Patienten mit Gehirnmetastasen gezeigt (17, 18). Bei Patienten mit Gehirnmetastasen ist das Vorliegen einer EGFR-Mutation ein positiver prognostischer Faktor und für Gefitinib und Erlotinib wurde eine Wirksamkeit gezeigt (15, 19). Bei Chemotherapie- und TKI-erfahrenen Patienten mit Gehirnmetastasen ist die Wirksamkeit einer Chemotherapie jedoch limitiert (20-22), so dass für diese Patienten ein besonderer hoher medizinischer Bedarf für effektive Therapieoptionen besteht. An den AURA-Studien (AURA, AURA2) konnten Patienten mit Gehirnmetastasen oder einer Rückenmarkskompression teilnehmen, wenn sie asymptomatisch und stabil waren und keine Steroidbehandlung mindestens vier Wochen vor Beginn der Studientherapie benötigten. In den AURA-Studien hatten bei Studieneinschluss 39% der Patienten Gehirn-	Zu Kodierung C3: Die Hinweise auf Wirksamkeit von Osimertinib bei ZNS Metastasierung wurden gewürdigt und u.a. in der mündlichen Anhörung thematisiert, jedoch hatten diese neuen Daten keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bzw. ZNS-Metastasen (AURApool). Zum DCO Nov 15 wurde in dieser Patientengruppe unter der Therapie mit Osimertinib eine objektive Ansprechrare von 61% in der Gesamtpopulation, von 68% in der Zweitlinienkohorte und von 60% in der Kohorte mit Drittlinien oder späterer Therapie erreicht. Das mediane PFS betrug 9,5 und die Krankheitskontrollrate 11,1 Monate in der Gesamtpopulation. Bei Patienten ohne Gehirnmetastasen zum Studieneinschluss wurden in der Gesamtpopulation eine etwas höhere Ansprechrare von 70%, ein längeres medianes PFS von 11,7 Monaten und eine Krankheitskontrollrate von 12,5 Monaten erreicht. Da Wirksamkeit bei Patienten mit ZNS-Metastasen nicht deutlich schlechter als bei Patienten ohne ZNS-Metastasen war, lieferten diese Ergebnisse erste klinische Hinweise auf die Wirksamkeit von Osimertinib im ZNS. Erste klinische Fallberichte unterstützen dies und liefern erste Daten, die eine intrakranielle Wirksamkeit von Osimertinib zeigen. Ricciuti et al. publizierten zwei Fälle von TKI-vorbehandelten Patienten mit T790M-mutations-positiven NSCLC und asymptomatischen ZNS-Metastasen, die unter Osimertinib Therapie ein Ansprechen im Zentralnervensystem zeigten (2-4, 23). Auf der Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2016 wurden aktuelle Ergebnisse der Phase I-Studie BLOOM vorgestellt, die zeigen, dass Osimertinib, unabhängig vom T790M-Status, zu einer Reduzierung der Läsionen im Zentralnervensystem führt. Von 21 Patienten mit leptomeningealer Metastasierung, die Osimertinib in einer Dosierung von 160 mg einmal täglich erhielten, konnte bei sieben Patienten eine intrakranielle radiologische Verbesserung, bei fünf Patienten eine Verbesserungen der neurologischen Funktionen und bei zwei Patienten eine Beseitigung der Tumorzellen aus dem Liquor an zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen gezeigt werden. Keiner der 21 mit Osimertinib behandelten Patienten erhielt begleitend eine Strahlentherapie oder intrathekale Chemotherapie Weitere Ergebnisse	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der BLOOM-Studie zeigten, dass Osimertinib die Blut-Hirn-Schranke passierte. Bei sechs von neun Patienten wurde eine mehr als 50-prozentige Abnahme des EGFR-Mutations-Werts im Liquor bis zum 9. Zyklus, beobachtet (24).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18 Z. 10	C4 Stellungnahme von AstraZeneca zu spezifischen Aspekten C4.1 Nicht-adjustierte historische Vergleiche: Vergleichsstudien berücksichtigen den T790M-Mutationsstatus nicht IQWiG-Nutzenbewertung: <i>„In keiner der Studien wurde der T790M-Mutationsstatus berücksichtigt. Damit liegen die vom pU eingeschlossenen Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib. Der pU liefert keine Nachweise, dass die in den Studien gewonnenen Ergebnisse auf Basis der gemischten Population mit und ohne T790M-Mutation auf die Zielpopulation (mit der T790M-Mutation) übertragbar sind.“</i> Stellungnahme AstraZeneca: EGFR TKI stehen erst seit einigen Jahren als Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer EGFR-Mutation zur Verfügung. Unter Behandlung mit einem EGFR TKI können neue aktivierende Mutationen des EGFR und damit assoziierte TKI-Resistenzen auftreten. Hierzu zählt die T790M-Mutation, die zu einem Austausch der Aminosäure Threonin	Zu Kodierung C4.1: Für einen weiteren historischen Vergleich gegen die Chemotherapie nach Maßgabe zieht der pharmazeutische Unternehmer Chemotherapie-Arme aus mehreren Studien heran: aus der RCT IMPRESS mit der Gesamtpopulation, d.h. ohne Berücksichtigung des T790M-Mutationsstatus, der RCT Halmos <i>et al.</i> 2015 und sieben retrospektiven Studien. In keiner der Studien wurde der T790M-Mutationsstatus berücksichtigt. Damit liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebietes von Osimertinib. Es wurden keine Nachweise vorgelegt, dass die in den Studien gewonnenen Ergebnisse auf Basis der gemischten Population mit und ohne T790M-Mutation auf die Zielpopulation mit T790M-Mutation übertragbar sind. Zudem entspricht in den meisten der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war oder keine ausreichenden Angaben verfügbar waren, um klare Aussagen zur zulassungskonformen Anwendung treffen zu

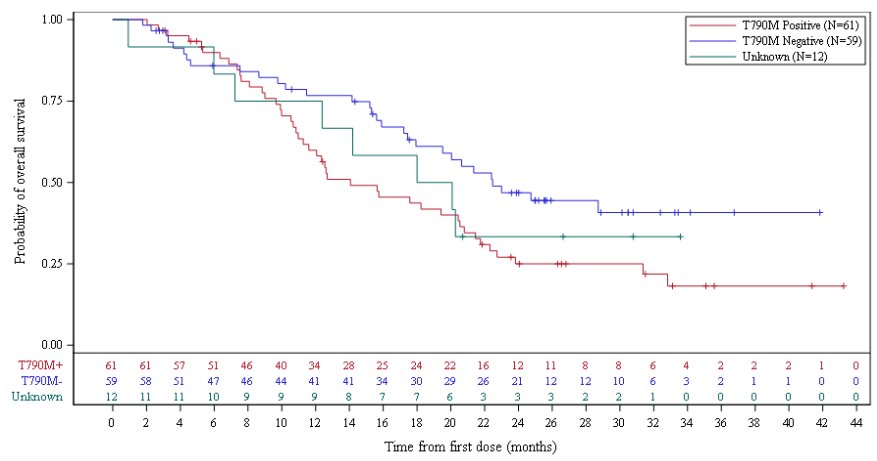
Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu Methionin an der Position 790 (T790M) im Exon 20 führt. Ein regelhaftes Testen von Patienten mit NSCLC auf eine T790M-Mutation erfolgte bis zur Zulassung von Osimertinib nicht, da es keine therapeutische Konsequenz hatte. Aufgrund dieser Aspekte stehen bis heute keine Vergleichsstudien zu den vom G-BA bestimmten zVT zur Verfügung, die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei TKI-vorbehandelten Patienten mit T790M-positiven NSCLC zeigen. Allerdings gibt es entsprechende Studien, die TKI-vorbehandelte Patienten mit NSCLC mit nachgewiesener EGFR-Mutation untersucht haben. Diese Patientenpopulation entspricht der bestmöglichen Annäherung an die Zulassungspopulation. Zudem konnte mittels einer post-hoc-Analyse der IMPRESS-Studie nachgewiesen werden, dass die Ergebnisse auf die Zielpopulation übertragen werden können. Für die historischen Vergleiche könnte das insbesondere dann ein Problem sein, wenn mit Chemotherapie behandelte T790M-mutations-positive Patienten eine bessere Prognose hätten als mit Chemotherapie behandelte T790M-mutations-negative Patienten. Für eine derartige Annahme gibt es allerdings keine Evidenz. Um den Einfluss von T790M auf den Behandlungseffekt einer Chemotherapie besser zu charakterisieren, wurde eine post-hoc-Analyse des Chemotherapie/Placebo-Arms der IMPRESS Studie durchgeführt. Hierbei wurde untersucht, ob T790M-mutations-positive Patienten, die mit einer Chemotherapie behandelt werden, eine bessere Prognose hatten als T790M-mutations-negative Pati-	können.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	enten. In Abbildung 6 wird der Vergleich des Gesamtüberlebens im Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie von Patienten mit T790M-Mutation gegenüber Patienten ohne T790M-Mutation dargestellt (25). Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, dass bei der Behandlung mit einer Chemotherapie das Vorliegen einer T790M-Mutation für Patienten mit einem statistisch signifikanten erhöhten Sterberisiko verbunden ist (HR: 1,73; p-Wert: 0,02). Aus den Daten der IMPRESS-Studien lässt sich daher ableiten, dass bei einer Chemotherapie die T790M-Mutation einen negativen Faktor im Hinblick auf das Überleben darstellt.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben für den Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie, stratifiziert nach T790M-Mutationsstatus Quelle: Post-hoc-Analyse der IMPRESS-Studie (25) In den vorliegenden Vergleichsstudien zu den nicht-adjustierten historischen Vergleichen wurde der T790M-Mutationsstatus nicht erhoben. Da bei etwa 60% der Patienten, die einen Progress nach EGFR TKI-Therapie erleiden, die T790M-Mutation vorliegt (26), ist anzunehmen, dass etwa 40% der Patienten in den Vergleichsstudien andere EGFR-Mutationen aufweisen. Basierend auf der	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	post-hoc-Analyse der IMPRESS-Studie ist anzunehmen, dass bei diesen Patienten im Vergleich zu T790M-mutations-positiven Patienten ein eher niedrigeres Sterberisiko vorliegt. Daraus kann geschlossen werden, dass bei einem Vergleich dieser EGFR-mutations-positiven Patientenkohorte mit T790M-mutations-positiven Patienten aus den AURA-Studien die Ergebnisse eher zuungunsten von Osimertinib verzerrt sind. Somit stellen die identifizierten Vergleichsstudien, die in den nicht-adjustierten historischen Vergleichen herangezogen wurden, neben dem adjustierten historischen Vergleich gegenüber dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie in der Zielpopulation die derzeit bestverfügbare Evidenz dar, besonders da die Daten zu EGFR-mutations-positiven Patienten mit NSCLC auf die T790M-mutations-positive Zielpopulation übertragbar sind. Die in der Nutzenbewertung präsentierten und in dieser Stellungnahme aktualisierten historischen Vergleiche sind daher, wie oben angeführt, bei der Beurteilung des Vorliegens und der Abschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Osimertinib durch den G-BA zu berücksichtigen, zumal diese die bestverfügbare Evidenz darstellen. Vorgeschlagene Änderung: Die in den nicht-adjustierten historischen Vergleichen einbe-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zogenen Studien entsprechen der bestmöglichen Annäherung an das Anwendungsgebiet und sind darüber hinaus auf die Zielpopulation übertragbar. Aus diesen Gründen sind die nicht-adjustierten historischen Vergleiche geeignet, das Vorliegen sowie die Abschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu bewerten, zumal davon ausgegangen werden kann, dass die Ergebnisse eher zuungunsten von Osimertinib verzerrt sind.	
S. 39 Z. 5	C4.2 Patientenrelevante Surrogatendpunkte IQWiG-Nutzenbewertung: <i>„Der pU gibt zwar an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Er beschreibt allerdings die Ergebnisse zu mehreren Surrogatendpunkten zum Tumorprogress, ohne hierzu Validierungsstudien vorzulegen. Für die vorliegende Bewertung hat dies keine Konsequenzen, da die vom pU vorgelegten Daten insgesamt ungeeignet sind.“</i> Stellungnahme AstraZeneca: Die objektive Ansprechrate ist der primäre Endpunkt in den Zulassungsstudien AURAex (D5160C00001, Ph II) und AURA2 (D5160C00002). Zusätzlich wurden in beiden Studien u.a. das progressionsfreie Überleben und die Krankheitskontrollrate als sekun-	Zu C 4.2: Insgesamt ist die Ergebnissicherheit der Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS nach der Adjustierung so schwach, dass diese Daten für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. Die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus mehreren Chemotherapie-Armen für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI sind nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet und können für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen wer-

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	däre Endpunkte erhoben. In onkologischen Studien ist die objektive Ansprechrate ein etablierter und von der EMA akzeptierter Endpunkt, wenn auch vornehmlich im Rahmen explorativer Studien (27, 28). Die EMA stuft jedoch in diesem Fall die objektive Ansprechrate von Osimertinib als derart überragend und vielversprechend ein, dass diese als klinisch relevanter Nutzen erachtet wird (29). Die effektive Kontrolle der Tumorlast gemessen anhand der objektiven Ansprechrate und der Krankheitskontrollrate ist von immenser Bedeutung für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Eine fortschreitende Ausbreitung des Tumors verursacht eine Vielzahl von Krankheitssymptomen, die die Patienten sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten. Die Bedeutung des Tumoransprechens aus Patientensicht wurde beispielsweise bei Patienten, die mit dem EGFR TKI Gefitinib behandelt wurden, deutlich, da eine Verbesserung der Symptome mit der objektiven Tumorantwort korrelierte (30). Das Ansprechen wurde anhand der international anerkannten Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST) erhoben. Diese ermöglichen objektive Aussagen zum Tumorwachstum, so dass eine vergleichbare Messung von Behandlungseffekten auch studienübergreifend gegeben ist. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird von der EMA generell als Nutzen für den Patienten angesehen (27, 28). Dies wurde auch im Rahmen der Guideline Revision von der Grup-	den.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pe der wissenschaftlichen Berater des CHMP (SAG) in dieser Form bewertet: Aufgrund der Bedeutung der Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik und der Verzögerung des Beginns einer Folgetherapie, die z.B. im Falle einer Chemotherapie mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist aus Sicht der SAG parallel zum Gesamtüberleben eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens ein klinisch- und patientenrelevanter Endpunkt per se (31). Die Patientenrelevanz wurde überdies in einer Patientenpräferenzstudie an 211 Patienten mit NSCLC aus Deutschland eindeutig belegt, für die bei der Therapie vor allem eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine Reduktion tumorassoziierter Symptome im Vordergrund stehen (32). Bei Patienten mit NSCLC ist zudem eine Tumorprogression bei gleichzeitiger Verschlechterung der Symptomatik mit einer geringeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (33-35). Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) erkennt den Endpunkt progressionsfreies Überleben als klinisch relevanten Endpunkt an, da dieser bereits bei kleiner Fallzahl und kurzer Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht (36). In der Onkologie hat dieser Aspekt einen besonders hohen Stellenwert, um Patienten, denen oftmals keine bzw. nur unzureichende Therapieoptionen zur Verfügung stehen, einen schnelleren Zugang zu neuen und wirksamen	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Medikamenten zu ermöglichen. Welche immense Bedeutung ein verlängertes progressionsfreies Überleben für den einzelnen Patienten hat, konnte vor allem auch innerhalb der AURA-Studien mittels einer Assoziationsanalyse zwischen der progressionsfreien Überlebenszeit und dem Gesamtüberleben gezeigt werden (Abschnitt C2). Diese Analyse zeigt sehr eindrucksvoll, dass Patienten, die eine Krankheitsprogression erleiden, gegenüber Patienten ohne Progression ein 12-fach höheres Sterberisiko haben. Aus den oben genannten Gründen stellen die objektive Ansprechrate, die Krankheitskontrollrate und das progressionsfreie Überleben patientenrelevante Endpunkte in onkologischen Indikationen dar und sollten bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Vorgeschlagene Änderung: Die objektive Ansprechrate sowie PFS werden aus o.g. Gründen in der vorliegenden Bewertung als patientenrelevant berücksichtigt. Aus der für Osimertinib gezeigten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der hohen Ansprechrate ist daher ein erheblicher Zusatznutzen für Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16 Z. 22	C4.3 Pemetrexed und Cisplatin ist als Kombinations-Zweitlinientherapie für die Zielpopulation geeignet IQWiG-Nutzenbewertung: <i>„Insgesamt wurde in der Studie IMPRESS die für die vorliegende Fragestellung richtige Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation untersucht. Da in der Studie jedoch ausschließlich eine Chemotherapieoption aus Pemetrexed und Cisplatin in der Zweitlinie untersucht wurde, lassen sich auf Basis dieser Studie allenfalls Daten für Patienten entnehmen, für die eine Therapie aus Pemetrexed und Cisplatin die am besten geeignete Therapieoption darstellt, und dies auch nur für Patienten in der Zweitlinie. Unklar ist allerdings, ob für die Patienten aus den Studien AURAex und AURA2 eine Therapie aus Pemetrexed und Cisplatin die (bislang) am besten geeignete Therapie gewesen wäre.“</i> Stellungnahme AstraZeneca: In der Leitlinie der DGHO wird empfohlen, dass Patienten bei Progress nach einer EGFR TKI-Therapie eine platinhaltige Kombinationschemotherapie, gegebenenfalls auch in Kombination mit Bevacizumab, erhalten (37). Eine Kombinationschemotherapie ist wirksamer als eine Monotherapie in Bezug auf die Remissionsrate, die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit. Eine Kombination mit Cisplatin führt im Vergleich zu Kombinationen mit Carboplatin	Zu C 4.3: Die Patienten in der Studie IMPRESS wurden zwar unabhängig vom T790M-Mutationsstatus eingeschlossen, jedoch wurde die T790M-Mutation im Rahmen eines explorativen Studienziels untersucht, sodass 61 Patienten im Chemotherapie-Arm eine T790M-Mutation aufwiesen (46 %) und somit im Anwendungsgebiet von Osimertinib liegen. Auch wenn mit dem Anteil der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation die richtige Teilpopulation im Chemotherapie-Arm untersucht wurde, sind daraus lediglich jene Daten für den historischen Vergleich relevant, für die diese eine Chemotherapie-Option (Pemetrexed und Cisplatin) die am besten geeignete Therapieoption darstellt – und dies auch nur für Patienten in der Zweitlinie. Die Patienten mussten für eine Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed geeignet sein, wobei sich jedoch in den Studienunterlagen keine Angaben dazu fanden, wann von einer Eignung für Cisplatin und Pemetrexed ausgegangen wurde. Insgesamt ist die Ergebnissicherheit der Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS nach der Adjustierung so schwach, dass diese Daten für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu signifikant höheren Remissionsraten und bei Patienten mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sogar zu einem verlängerten Gesamtüberleben. Zwischen einzelnen Drittgenerationszytostatika werden keine Unterschiede gemacht bzw. keine spezifischen Empfehlungen angegeben. Zudem wird die Kombinationstherapie aus Pemetrexed und Cisplatin beispielsweise in der Leitlinie der NCCN neben anderen Wirkstoffen als erste Chemotherapie aufgeführt. Weiterhin ist anzumerken, dass in der aggregierten Auswertung AURApool 129 der 411 Patienten in einer Zweitlinientherapie (nach TKI-Vorbehandlung) waren, die zuvor noch keine Chemotherapie erhalten hatten. Die anderen Patienten befanden sich in späteren Therapielinien, so dass anzunehmen ist, dass der Vergleich zwischen der Gesamtkohorte der AURApool und dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie, in der nur Patienten in der Zweitlinienbehandlung untersucht werden, zuungunsten von Osimertinib verzerrt ist. AstraZeneca erkennt die patientenindividuelle Therapie als zVT an, verweist aber auch darauf, dass die patientenindividuelle Wahl der einzusetzenden Therapie oftmals auf Grundlage der individuellen Erfahrungen der Ärzte erfolgt, deren Entscheidungskriterien sich nicht umfassend abbilden lassen. Insgesamt besteht kein offensichtlicher Grund anzunehmen, dass die Kombination aus Pemetrexed/Cisplatin keine geeignete Therapie für Patienten in den AURA-Studien darstellt, zumal nur Patienten mit ECOG PS 0 oder	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1 eingeschlossen wurden. Der adjustierte historische Vergleich stellt somit einen Vergleich gegenüber der zVT „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ dar. Vorgeschlagene Änderung: Insgesamt wurde im adjustierten historischen Vergleich die für die vorliegende Fragestellung richtige Population untersucht und die Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“, so dass der adjustierte historische Vergleich als geeignet und bewertungsrelevant eingestuft wird. Die für Osimertinib gezeigten Vorteile hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, bei gleichzeitig geringerer Nebenwirkungsbelastung, entsprechen einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Auf Basis dieser Ergebnisse kann für Osimertinib ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36 Z. 25	C4.4 Japanische Kohorte aus der AURA-Phase I-Studie ist nicht relevant IQWiG-Nutzenbewertung: „Die Studie AURA besteht insgesamt aus folgenden Studienteilen: Phase I-Dosiseskalation, Phase I-Dosisexpansion und Phase II (Extension, AURAex). Phase I-Dosiseskalation bestand aus insgesamt 5 Kohorten, in die jeweils bis zu 6 Patienten unabhängig vom T790M-Mutationsstatus eingeschlossen wurden, um die maximale tolerierbare Dosis von Osimertinib zu ermitteln. In die Phase I-Dosisexpansion wurden weitere 271 Patienten eingeschlossen. 99 Patienten dieser Studienphase bekamen Osimertinib in der zulassungskonformen Dosierung von 80 mg/Tag, die meisten dabei als Kapseln (nicht zugelassene Darreichungsform [49]). 12 USA-Patienten (mit unbekanntem T790M-Mutationsstatus) und 28 T790M-mutationspositive Patienten in Japan erhielten Osimertinib jedoch als Tabletten. Der pU schließt die japanische Kohorte jedoch in seine Bewertung nicht ein. Er führt aus, dass sich die Galenik der Osimertinib-Tabletten in der Phase-I-Dosisexpansion von der tatsächlich zugelassenen tablettierte Formulierung unterscheidet. Laut Zulassungsunterlagen hat jedoch die abweichende Zusammenstellung der Hilfsmittel in den Tabletten keinen Einfluss auf die Exposition des Wirkstoffs [50], der Ausschluss dieser Patienten ist daher nicht nachvollziehbar. Der Anteil an T790M-mutationspositiven Patienten, der durch den pU nicht berücksichtigt	Zu C 4.4: Die Ausführungen wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>wurde, ist mit ca. 6 %, bezogen auf alle AURA-Studien, jedoch relativ klein, sodass nicht von einem relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der historischen Vergleiche ausgegangen wird.“</i> Stellungnahme AstraZeneca: AstraZeneca hat die Phase I der AURA-Studie für die Fragestellung 1 zum einen aufgrund der überwiegend nicht zulassungskonformen Darreichungsform von Osimertinib in Kapselform und zum anderen aufgrund von Unterschieden bei den Einschlusskriterien, der Auswertung und Studiendurchführung zwischen Phase I und Phase II der AURA-Studie vollständig ausgeschlossen. Wie in der Nutzenbewertung beschrieben, wurde im Dosisexpansionsteil der AURA-Phase I in Japan eine Kohorte mit 28 T790M-mutations-positiven Patienten rekrutiert, die 80 mg Osimertinib als Tabletten erhalten haben. Die Tabletten entsprachen jedoch nicht der Tablettenformulierung in der Phase II. Weiterhin bestanden für diese Kohorte weitere wesentliche Unterschiede zur Phase I, aufgrund derer diese Kohorte nicht im Studienpool AURApool aufgenommen wurde und in den historischen Vergleichen nicht berücksichtigt werden konnte. Diese Unterschiede werden im Folgenden dargestellt. Der T790M-Mutationsstatus für die japanische Kohorte wurde an-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hand von zytologischen Proben in lokalen Laboren an den Studienzentren untersucht. Eine nachträgliche Bestimmung des Mutationsstatus im Zentrallabor wurde mit Ausnahme von 2 Patienten nicht durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurde in der Phase II der AURA sowie in der AURA2-Studie der T790M-Mutationsstatus anhand von Tumorgewebeproben im Zentrallabor untersucht und nur bei einer zentral bestätigten positiven Mutation wurden Patienten in die Studien eingeschlossen. Weiterhin wurden das Tumoransprechen oder eine Krankheitsprogression in der japanischen Kohorte ausschließlich durch den Studienarzt/Radiologen beurteilt. In der Phase II wurde das Tumoransprechen durch ein Blinded Independent Central Review (BICR) bewertet und für die Analysen herangezogen. Anders als in der Phase II der AURA-Studien, wurden Patienten in allen Kohorten der Phase I nicht systematisch für das Gesamtüberleben nachbeobachtet, da dies kein Endpunkt der Phase I war. Aufgrund dieser dargelegten Unterschiede wurde die japanische Kohorte nicht berücksichtigt werden, da diese zu einer Erhöhung von Unsicherheiten und Heterogenitäten in der Auswertungspopulation geführt hätten. Die Beschränkung auf die Patienten aus Phase II der AURA- und AURA2-Studie entspricht dem Vorgehen der EMA (29) und gewährleistet eine möglichst einheitliche Patientenpopulation für Osimertinib, um einen Vergleich gegenüber der zVT führen zu können und trägt somit wesentlich zur Ergebnis-sicherheit bei.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Das Vorgehen von AstraZeneca, sich auf die Patienten aus der Phase II der AURA- und der AURA2-Studien zu beschränken, ist adäquat und gewährleistet eine einheitliche Patientenpopulation, um einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen.	
S. 17 Z. 24	C4.5 Sicherheit ist nicht zugunsten von Osimertinib verzerrt IQWiG-Nutzenbewertung: <i>„Einzig bei schweren UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)- Grad ≥ 3 (sowohl gesamt als auch bei einzelnen spezifischen UE) zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse (z. B. Gesamtrate schwere UE für den Vergleich Zweitlinie der Studien AURA vs. IMPRESS: HR 0,26 [0,13; 0,53]; $p < 0,001$). Dieser Unterschied kann allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Ergänzend ist anzumerken, dass sich zudem die UE-Erhebung in den AURA-Studien von der der IMPRESS-Studie deutlich unterschied: In den AURA-Studien wurden nicht alle auf Untersuchungen beruhenden UE als solche gezählt, selbst wenn sie die Kriterien für schwere UE des Grades 3 oder höher nach CTCAE erfüllten. Dadurch sind die Ergebnisse zusätzlich zugunsten von</i>	Zu C 4.5: Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai 2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht: Einzig in den Time-to-Event-Analysen der schweren UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 (sowohl gesamt als auch bei einzelnen spezifischen UE) zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse (z. B. Gesamtrate schwere UE für den Vergleich Zweitlinie der Studien AURA vs. IMPRESS:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Osimertinib verzerrt.“</i> Stellungnahme AstraZeneca: Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen ist jeweils im Studienprotokoll definiert, welches das bindende Dokument für die Durchführung von klinischen Studien ist. AstraZeneca ist dem Hinweis des IQWiG, dass in den AURA-Studien unerwünschte Ereignisse, die auf Untersuchungen beruhen, nicht berichtet wurden, selbst wenn sie Kriterien für schwere unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher nach CTCAE erfüllten, nachgegangen. Die im Bericht geäußerte Annahme, dass die unerwünschten Ereignisse in den Studien unterschiedlich erfasst worden sein könnten, trifft jedoch nicht zu: Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen ist entsprechend der Studienprotokolle (jeweils Abschnitt 6.4) in der AURA-, AURA2- und IMPRESS-Studie identisch. Für alle drei Studien ist ein einheitliches Vorgehen für das Berichten unerwünschter Ereignisse, die auf Untersuchungen wie z.B. abnormen Laborwerten beruhen, festgelegt. Auch die Texte in dem entsprechenden Abschnitt 6.4 des jeweiligen Studienprotokolls zu „<i>Adverse events based on examinations and tests</i>“ sind für alle drei Studien identisch. Der entsprechende Text in diesem Abschnitt der Studienprotokolle für IMPRESS, AURA und AURA2 lautet:	HR 0,26 [0,13; 0,53]; $p < 0,001$), wobei jedoch auch dieser Unterschied allein auf einer systematischen Verzerrung beruhen kann. Die Studienberichte und Studienprotokolle der AURA-Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Erfassungsmethodik unerwünschter Ereignisse. Dabei wurden nicht alle auf Untersuchungen beruhenden unerwünschten Ereignisse als solche gezählt, auch wenn diese CTCAE-Kriterien des Schweregrades 3 und höher erfüllten. Im Besonderen sind in den AURA-Studienberichten Laborwertveränderungen in der Zahl neutrophiler Granulozyten erfasst worden, die mit einem CTCAE-Schweregrad von 3 und höher aufgetreten sind, wobei sich jedoch die Gesamtheit der mit der Neutrophilen-Zahl assoziierten CTCAE-Grad-3-Ereignisse und höher nicht in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse niederschlägt. Im Gegensatz dazu wurden in der IMPRESS-Studie alle unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher in die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse eingestuft. Im Vergleich der Studien IMPRESS und AURA entsteht durch die Unterschiede in der Erfassungsmethodik unerwünschter Ereignisse ein zusätzlicher systematischer Fehler, durch den die Ergebnisse zugunsten von Osimertinib verzerrt werden.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>„The results from protocol mandated laboratory tests and vital signs, (ECG and other safety assessments) will be summarised in the clinical study report. Deterioration as compared to baseline in protocol-mandated parameters should therefore only be reported as AEs if they fulfil any of the SAE criteria (a DLT) or are the reason for discontinuation of treatment with the investigational product (unless clearly due to progression of disease under study). If deterioration in a laboratory value, vital sign, (ECG, or other safety assessment) is associated with clinical signs and symptoms, the sign or symptom will be reported as an AE and the associated laboratory result or other finding will be considered as additional information. Wherever possible the reporting investigator uses the clinical, rather than the laboratory term (eg, anaemia versus low haemoglobin value). In the absence of clinical signs and symptoms, clinically relevant deteriorations in non-mandated parameters should be reported as AE(s). Deterioration of a laboratory value, which is unequivocally due to disease progression, should not be reported as an AE/SAE. Any new or aggravated clinically relevant abnormal medical finding at a physical examination as compared with the baseline assessment will be reported as an AE.“</i> Für das Berichten von unerwünschten Ereignissen, die auf im Protokoll definierten Untersuchungen beruhen, bestehen damit einheitliche Kriterien in den AURA-Studien und der IMPRESS Studie. Die Formulierung in den Studienberichten zu Anfang des Abschnittes 8.2 Adverse Events ist in der IMPRESS-Studie und den AURA-Studien unterschiedlich, was wahrscheinlich zu diesem Missver-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ständnis geführt hat. AstraZeneca möchte ausdrücklich darauf hinweisen, dass die Erhebung von unerwünschten Ereignissen in der AURA-, AURA2- und IMPRESS-Studie einheitlich war und dass deshalb keine systematischen Verzerrungen zugunsten von Osimertinib vorliegen, weder für die Kategorie von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3 noch für andere Sicherheitskategorien. Vorgeschlagene Änderung: Die Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3, die für Patienten oft besonders belastend sind, hat aus klinischer Perspektive und aus Patientensicht einen besonders hohen Stellenwert. Für jegliche und schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 wurde ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des Risikos des Auftretens eines solchen Ereignisses zugunsten von Osimertinib gegenüber Chemotherapie in der Zielpopulation gezeigt. In der Gesamtschau der vorliegenden Sicherheitsdaten ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Osimertinib. Hierbei wird nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential zugunsten von Osimertinib ausgegangen.	
	C4.6 Literaturrecherche ist ausreichend sensitiv IQWiG-Nutzenbewertung:	C 4.6: Die Diskussion zur Sensitivität der Literaturrecherche bzw. Suchstrategie seitens Astra Zeneca für das Dossier wurde u.a. in der

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32 Z. 17	<i>„Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase und CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU verwendet bei seiner Suche zur Indikation nur den übergeordneten Begriff „non-small-cell lung carcinoma“. Ein Abgleich mit den eingeschlossenen Referenzen aus IQWiG-Dossierbewertungen sowie relevanten systematischen Übersichtsarbeiten (SR) [41-43] zum nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, zeigt, dass es sinnvoll gewesen wäre, noch weitere Begriffe wie „adenocarcinoma“ zu verwenden. Durch dieses Vorgehen wird u. a. bei der der Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie die vom pU für weitere Untersuchungen eingeschlossene Referenz Tseng 2014 [24] nicht in MEDLINE identifiziert.</i> Stellungnahme AstraZeneca: AstraZeneca hat die Suchstrategien bewusst breit aufgebaut und für die Indikation nach dem übergeordneten Schlagwort „carcinoma, non-small-cell lung“ gesucht und die Indikation wurde nicht mit untergeordneten Schlagwörtern wie beispielsweise „adenocarcinoma“ weiter eingeschränkt. Diese Suchstrategie für die Indikation NSCLC orientierte sich dabei an dem Nutzendossier zum Wirkstoff Afatinib (Nov. 2013), welche durch das IQWiG akzeptiert wurde. Basierend auf dieser Suchstrategie konnte AstraZeneca 3.810 Treffer potenziell relevante Treffer identifizieren. Durch das	mündlichen Anhörung thematisiert, jedoch hatte dieser Diskussionspunkt keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Titel-/Abstractscreening sowie dem anschließenden Volltextscreening von 58 Volltexten, was von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde, konnten insgesamt elf relevante Publikationen identifiziert werden, die sich auf die Zielpopulation beziehen. Dies unterstreicht die Sensitivität der durchgeführten Suchen zur Identifizierung relevanter Evidenz zur zVT. Das IQWiG verweist außerdem darauf, dass die Publikation von Tseng 2014 nicht in MEDLINE identifiziert wurde. Tseng 2014 wurde in der von AstraZeneca vorgelegten Recherche aufgrund der fehlenden Verschlagwortung nicht in MEDLINE identifiziert. Die Kritik, dass die bibliografische Literatursuche nicht mit einer ausreichenden Sensitivität durchgeführt worden sei, kann nicht nachvollzogen werden, da die Publikation Tseng 2014 in der nachfolgenden Suche in EMBASE identifiziert (grundsätzlich wurde systematisch in mehreren Datenbanken recherchiert) und dementsprechend in dem nicht-adjustierten Vergleich auch mit einbezogen wurde. Daher war die Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Vergleichsstudien ausreichend sensitiv. Vorgeschlagene Änderung: Die Literaturrecherche wird als ausreichend sensitiv eingestuft. Die Vergleichsstudien, die zur Nutzenbewertung herangezogen wurden, entsprechen der bestverfügbaren Evidenz, so dass die nicht-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	adjustierten historischen Vergleiche zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.	
S. 31 Z. 18	C4.7 Historische Vergleiche zeigen starke und robuste Effekte zugunsten von Osimertinib <i>IQWiG-Nutzenbewertung:</i> <i>„Im Dossier führt der pU verschiedene indirekte Vergleiche durch (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (d. h. die naive Verwendung einzelner Studienarme) wird in der Fachwelt abgelehnt [37]. Ebenso finden Methoden für indirekte Vergleiche keine Akzeptanz, in denen über Modellierungen mit starken Annahmen über die unbekannten Effekte [38] oder mithilfe von Verfahren aus dem Bereich der Kausalmodelle für Beobachtungsstudien mit untestbaren Annahmen [39] versucht wird, Effektschätzungen trotz fehlender Brückenkomparatoren zu ermöglichen. Es werden ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren akzeptiert (Ausnahme: dramatische Effekte, siehe unten). Hierzu zählen insbesondere das Verfahren nach Bucher et al. [40] sowie Methoden aus dem Bereich der Netzwerk-Meta-Analysen.</i> <i>Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche sind allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich.</i>	C 4.7: In Ermangelung dessen, dass derzeit noch keine Ergebnisse aus der aktuell laufenden direkt vergleichenden Phase-III-Studie AU-RA3 verfügbar sind, legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation 1a Studien niedrigerer Evidenzstufe und darauf basierenden Analysen in Form von zwei historischen Vergleichen gegen eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib vor. <u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS:</u> Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt muss schließlich so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung beruht.“</i> Stellungnahme AstraZeneca: Die arzneimittelrechtliche Zulassung von Osimertinib durch die European Medicines Agency (EMA) basiert auf den beiden einarmigen Studien AURA (D5160C00001) und AURA2 (D5160C00002) sowie der aggregierten Auswertung (AURApool) und erfolgte im Zuge eines beschleunigten Verfahrens. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen noch keine Ergebnisse aus konfirmatorischen, randomisierten und kontrollierten Phase III-Studien vor. Aus diesem Grund steht keine direkt vergleichende Evidenz zur Verfügung und auch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator war aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich. Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber der zVT darzustellen, wurden daher neben den Daten der Einzelstudien mehrere historische Vergleiche vorgelegt. AstraZeneca stimmt mit dem IQWiG überein, dass indirekte Vergleiche nicht die Ergebnissicherheit von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) liefern können. Eine generelle (d.h. prinzipielle) Ablehnung von indirekten Vergleichen ohne gemeinsamen Brü-	2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht. Insgesamt ist die Ergebnissicherheit der Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS nach der Adjustierung so schwach, dass diese Daten für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. <u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit Patienten aus Chemotherapie-Armen mehrerer Studien:</u> Für einen weiteren historischen Vergleich gegen die Chemotherapie nach Maßgabe zieht der pharmazeutische Unternehmer Chemotherapie-Arme aus mehreren Studien heran: aus der RCT IMPRESS mit der Gesamtpopulation, d.h. ohne Berücksichtigung des T790M-Mutationsstatus, der RCT Halmos <i>et al.</i> 2015 und sieben retrospektiven Studien. In keiner der Studien wurde der T790M-Mutationsstatus berücksichtigt. Damit liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebietes von Osimertinib. Es wurden keine Nachweise vorgelegt, dass die in den Studien gewonnenen Ergebnisse auf Basis der gemischten Population mit und ohne T790M-Mutation auf die Zielpopulation mit T790M-Mutation übertragbar sind. Zudem

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ckenkomparator (wie vom IQWiG formuliert) ist hingegen nicht akzeptabel, da sie in besonderen Fällen wie diesen sowohl vorhandene Evidenz ignoriert als auch dem Vorgehen der Zulassungsbehörden widerspricht und nicht den Bedürfnissen schwerkranker Patienten gerecht wird: - Im Fall von Osimertinib haben einarmige Phase II-Studien in einem Anwendungsgebiet mit bereits verfügbaren und etablierten Therapiealternativen (wie z.B. einer konventionellen Chemotherapie) inzwischen zu einer Zulassung in den USA, in der EU, Japan, Israel, Südkorea und Mexiko geführt. Die Zulassungsbehörden hätten Osimertinib daher nicht vor dem Vorliegen von Phase III Studienergebnissen zugelassen, wenn das Wirksamkeits-/Risiko-Profil nicht als deutlich besser als das einer Chemotherapie eingeschätzt worden wäre. Eine derartige Einschätzung durch die Experten der Zulassungsbehörden entspricht letztlich einem „nicht-adjustierten indirekten Vergleich“ unter Bezugnahme auf das, was über die typische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Therapiealternativen bei diesen Patienten bereits bekannt ist. Die von AstraZeneca vorgelegten nicht-adjustierten historischen Vergleiche stellt somit eine systematische Aufarbeitung dieser vorliegenden Evidenz dar und ermöglicht einen quantitativen Vergleich mit der Schätzung von Effektmaßen und Konfidenzintervallen gegenüber einer Chemotherapie. - Auch durch den G-BA sind nicht-adjustierte indirekte (histori-	entspricht in den meisten der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war oder keine ausreichenden Angaben verfügbar waren, um klare Aussagen zur zulassungskonformen Anwendung treffen zu können. Schließlich lagen nur für einen Teil der Studien verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, mit Ausnahme der IMPRESS-Studie dabei nur zum Gesamtüberleben. Ungeachtet der fehlenden Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in der Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Hauptanalysen nicht statistisch signifikant. Der pharmazeutische Unternehmer führt zusätzlich Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener Modelle durch, die jedoch in keinem Fall Ergebnisse in einer Größenordnung aufzeigen, die sich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären ließen. Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus mehreren Chemotherapie-Armen für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und können für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sche) Vergleiche bereits als bewertungsrelevant für die frühe Nutzenbewertung eingeschätzt worden und führten z.B. in den Bewertungsverfahren von Sofosbuvir und Vismodegib zur Ableitung eines Zusatznutzens. Die Position des IQWiG, nicht-adjustierte indirekte Vergleiche würden in der Fachwelt generell abgelehnt, ist mit diesen Bewertungsentscheidungen des G-BA nicht vereinbar. • Auch das IQWiG selbst berücksichtigt nicht-adjustierte indirekte Vergleiche bei Vorliegen von sogenannten dramatischen Effekten – würde diese Methode prinzipiell keine verlässlichen Ergebnisse liefern, so würde diese Position keinen Sinn machen. AstraZeneca stimmt mit der IQWiG-Position überein, dass indirekte Vergleiche nicht das Evidenzniveau von RCT erreichen können. Dennoch ist es aus Sicht von AstraZeneca unangemessen, vorhandene Evidenz mit der Begründung einer höheren Fehleranfälligkeit komplett zu ignorieren. Zudem ist die Nichtberücksichtigung von Evidenz mit der aktuellen Gesetzeslage nicht vereinbar; in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzenV) ist die Berücksichtigung folgender Evidenzstufen explizit vorgesehen: 1. I a systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib 2. I b randomisierte klinische Studien	<u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care mit der Studie LUX-Lung 1:</u> Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) zieht der pharmazeutische Unternehmer den Kontrollarm (Placebo + BSC) der Studie LUX-Lung 1 heran. Die Studie wurde nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib durchgeführt, da nur für 25 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe (48 von 195 Patienten) Angaben zum EGFR-Mutationsstatus vorliegen, wobei nur bei 34 dieser 48 Patienten (71 %) eine aktivierende EGFR-Mutation nachweisbar war und von den 34 Patienten wiederum nur 4 dieser Patienten (11 %) eine T790M-Mutation aufwiesen. Insgesamt ist daher mit 4 von 195 Patienten aus der Placebo-Gruppe (2 %) nur ein sehr geringer Anteil der Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, wobei für diese aus der Studie LUX-Lung 1 keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen. Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Placebo-Arm der Studie LUX-Lung 1 für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI irrelevant und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. II a systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb 4. II b prospektiv vergleichende Kohortenstudien 5. III retrospektiv vergleichende Studien 6. IV Fallserien und andere nicht vergleichende Studien 7. V Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees. • Es wird von AstraZeneca darauf hingewiesen, dass zusätzlich zu den nicht-adjustierten historischen Vergleichen ein adjustierter historischer Vergleich vorgelegt wurde, der Patienten mit einer bestätigten T790M-Mutation aus den AURA-Studien und dem Chemotherapie/Placebo-Arm der IMPRESS-Studie miteinander verglichen hat. In dieser Analyse wurde mittels Propensity-Score Verfahren für potentielle Unterschiede in den Patientencharakteristika adjustiert; diese Analyse ist ein in der Fachwelt akzeptiertes Verfahren. Vom methodischen Ansatz und vom Evidenzniveau her ist diese Analyse einer adjustierten Beobachtungsstudie ähnlich. Die Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen die Analysen der nicht-adjustierten histori-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schen Vergleiche, und zeigen nach der Berücksichtigung aktualisierter Nachbeobachtungsdaten signifikante Vorteile in Bezug auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, und Ansprechrate bei tendenziell besserer Verträglichkeit. Es ist daher angezeigt, die vorliegende Evidenz auf dem Niveau von adjustierten Beobachtungsstudien in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Aussage des IQWiG „<i>Es werden ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren akzeptiert</i>“ steht im Widerspruch zum Ergebnis des Zulassungsverfahrens von Osimertinib und anderen Wirkstoffen, die nicht auf der Basis von RCT zugelassen wurden. Zudem ist diese Position den methodischen Herausforderungen bei der Bewertung von neuen, individualisierten Therapieverfahren in der Onkologie nicht angemessen: Es ist zu erwarten, dass vermehrt Substanzen insbesondere bei lebensbedrohlichen Erkrankungen wie Krebs auf Basis von Phase II-Daten eine frühe Marktzulassung erhalten werden; angesichts der unrealistischen Anforderungen des IQWiG an einen sog. „<i>dramatischen Effekt</i>“ würde damit für diese Substanzen bereits die Bewertung „Kein Hinweis auf Zusatznutzen“ von vornherein feststehen, was nicht im Sinne der betroffenen Patienten sein kann. Aufgrund der vorgelegten Argumente ist es daher folgerichtig, auch Evidenz außerhalb von RCT in der Nutzenbewertung von der Substanz Osimertinib, die auf Basis der eindeutigen und überzeugen-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zugelassen wurde, zu berücksichtigen, insbesondere die vorgelegten nicht-adjustierten und adjustierten historischen Vergleiche. AstraZeneca möchte zudem darauf hinweisen, dass in der Gesamtschau der vorgelegten Daten alle Ergebnisse einheitlich einen Vorteil einer Therapie mit Osimertinib gegenüber der zVT belegen und die Therapie mit Osimertinib eine erhebliche Verbesserung der Therapiesituation von Patienten mit T790M-Mutation darstellt, welches auch die Zulassungsbehörden anerkannt haben und Osimertinib bereits zu einem frühen Zeitpunkt ein positives Nutzen-Risiko-Profil bestätigt haben. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass die über verschiedene historische Vergleiche konsistent gezeigten Effekte von Osimertinib auf einer Verzerrung beruhen. Für die Wirksamkeit von Osimertinib bei Patienten mit T790M-mutationspositiven NSCLC besteht zudem eine eindeutige biologische Rationale aufgrund des molekularen Wirkungsmechanismus der Substanz. Im Gegensatz zu den vom G-BA genannten zVT, die generell unspezifisch wirken, inhibiert Osimertinib spezifisch die Tyrosinkinasedomäne des EGFR, sowohl bei aktivierenden Mutationen (z.B. Exon 19 Deletionen, L858R) als auch bei Vorliegen der T790M-Mutation. Die bessere Wirksamkeit von Osimertinib bei NSCLC-Patienten mit nachgewiesener T790M-Mutation gegenüber den zVT könnte daher allein durch den Wirkmechanismus plausibel erläutert werden. Auch die EMA hat für Osimertinib einen relevanten Behandlungsvorteil anerkannt, so dass die Empfehlung der	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	EMA am 02. Februar 2016 zu der arzneimittelrechtlichen Zulassung durch die EU-Kommission führte. Dass die von AstraZeneca beschriebenen Effekte keinesfalls auf Verzerrungen beruhen können, wird schließlich durch die hohe Konsistenz zwischen den Ergebnissen des adjustierten historischen Vergleichs sowie den nicht-adjustierten historischen Vergleichen deutlich. Aus den genannten Gründen ist es daher angezeigt, die historischen Vergleiche heranzuziehen, um das Vorliegen eines Zusatznutzens von Osimertinib zu bewerten und dessen Ausmaß abzuschätzen. Unter Berücksichtigung der aktualisierten Daten ergibt sich somit ein starker und insbesondere robuster Effekt zugunsten von Osimertinib, aus dem ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Nach den nach 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 Verfo für die Nutzenbewertung eines neuen Wirkstoffes anzuwendenden Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin, ist der Nachweis, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einer therapeutischen Intervention und einem Effekt im Vergleich zu einer anderen therapeutischen Intervention besteht, um Aussagen zum Nutzenverhältnis der miteinander zu vergleichenden Interventionen treffen zu können, grundsätzlich auf der Grundlage von direkt vergleichenden klinischen Studien höchster Qualität (randomisiert, kontrolliert, doppelverblindet) zu führen. Es ist jedoch anerkannt, dass es in besonders gelagerten Fallkons-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tellationen gerechtfertigt sein kann, eine Bewertungsentscheidung auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz zu treffen, auch wenn diese einer niedrigeren Evidenzstufe entsprechen (vgl. 5. Kapitel § 5 Abs.3 Satz 4 VerfO, 5. Kapitel § 9 Abs.6 Satz 2 VerfO sowie 5. Kapitel § 18 Abs.2 Satz 4 VerfO). Diese Voraussetzungen können in Bezug auf die Nutzenbewertung von Osimertinib als erfüllt angesehen werden, so dass die historischen Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden unter einer sehr schweren Erkrankung, mit einer Restlebenserwartung, die in Monaten angegeben wird. Die bisherigen Behandlungsoptionen bestehen aus Chemotherapie oder Best Supportive Care. Die Chemotherapie ist assoziiert mit einem begrenzten Therapieerfolg, d.h. niedrigen Ansprechraten, und einer Vielzahl von Nebenwirkungen, die zu einem erheblichen Teil schwerwiegenden Charakter besitzen. Dazu gehören insbesondere Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Neuropathien, etc. Mit Best Supportive Care erfolgt überhaupt keine zielgerichtete Tumorbehandlung mehr. Die Erfahrung mit anderen TKIs bei NSCLC lehrt, dass durch diese neuen Therapieoptionen die Chemotherapie bzw. Best Supportive Care erfolgreich um (mindestens) eine Linie weiter nach hinten verschoben werden konnte. Hinzu kommt, dass Osimertinib die erste und bislang einzige zugelassene Therapie ist, die nachweislich zielgerichtet wirksam gegen Tumore, welche eine T790M-Mutation tragen, ist (und auch nur bei diesen Patienten zugelassen ist); ent-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sprechend hat die EMA - aufgrund des großen medizinischen Bedarfs und insbesondere auch unter dem Eindruck der außergewöhnlich hohen Ansprechraten – in einem beschleunigten Verfahren eine Zulassung auf Basis einarmiger Studien erteilt, wobei es sich hierbei um eine bedingte Zulassung mit Auflagen handelt (d.h. weitere Studiendaten werden folgen). Ausgehend hiervon sowie unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils der Chemotherapie und des geringen Therapieerfolgs unter Chemotherapie und BSC, der einzigartigen Wirkweise von Osimertinib und seiner Alleinstellung im Anwendungsgebiet (einzige zielgerichtete Behandlungsoption für diese Patienten) besteht eine Ausnahme-konstellation, die eine Berücksichtigung von einarmigen Studien zu Osimertinib im Vergleich gegenüber historischen Kontrollen zu den bisherigen zytostatischen oder anderen palliativen Behandlungsoptionen rechtfertigt. Dies gilt umso mehr, wenn sich - wie hier - in den verschiedenen vorgelegten Analysen ein durchgängig konsistenter Effekt abzeichnet, der mit großer Wahrscheinlichkeit nicht mit systematischen Verzerrungen erklärt werden kann, und wenn damit gleichzeitig auch die zuvor seitens der Zulassungsbehörde bereits im EPAR geäußerten qualitativen, semiquantitativen und quantitativen Erwägungen zur vergleichenden Wirksamkeit und Verträglichkeit durchgehend bestätigt werden. In der Gesamtabwägung der im Dossier vorgelegten und der in dieser Stellungnahme aktualisierten Daten ergibt sich ein starker und insbesondere robuster Effekt im Hinblick auf die Endpunktkate-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, bei gleichzeitig geringerer Nebenwirkungsbelastung zugunsten von Osimertinib. Dies deutet darauf hin, dass mit Osimertinib eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, so dass daraus insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Vorgeschlagene Änderung: Aus den genannten Gründen ist es daher angezeigt, die historischen Vergleiche heranzuziehen, um das Vorliegen eines Zusatznutzens von Osimertinib zu bewerten und dessen Ausmaß abzuschätzen. Unter Berücksichtigung der aktualisierten Daten ergibt sich somit ein starker und insbesondere robuster Effekt zugunsten von Osimertinib, aus dem ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.	
S. 20 Z. 30	C4.8 Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt (Fragestellung 1b) IQWiG-Nutzenbewertung: „Der pU legt für Fragestellung 1b (Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt) keine Daten vor. Zwar führt er einen historischen Vergleich gegenüber BSC durch (siehe	C 4.8: Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Abschnitt 2.3.1). Durch seine Selektionskriterien zum Studieneinschluss (siehe Abschnitt 2.7.2.1) schränkt er seine Studien jedoch auf Patienten mit einem ECOG-PS 0 und 1 und damit eine Teilpopulation innerhalb der Fragestellung 1a ein.“</i> Stellungnahme AstraZeneca: Die arzneimittelrechtliche Zulassung von Osimertinib für die EU basiert auf den beiden einarmigen Studien AURA und AURA2 sowie der aggregierten Auswertung (AURApool). In beiden Studien wurden T790M-positive Patienten mit NSCLC aufgenommen, die bei Studieneinschluss einen ECOG Performance Status (PS) von 0 oder 1 aufwiesen. Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 wurden in die Zulassungsstudien zu Osimertinib nicht eingeschlossen. Um einen adäquaten Vergleich von Osimertinib gegenüber den vom G-BA benannten zVT berechnen zu können, hat AstraZeneca bei der Suche nach historischen Studien zu den zVT die Einschlusskriterien bewusst ausgewählt, um eine Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen zu gewährleisten. Aus diesem Grund wurden nur Studien für die historischen Vergleiche eingeschlossen, deren Studienpopulation mindestens zu 80% aus Patienten mit einem ECOG PS ≤ 1 bestand. Eine Berücksichtigung von Patienten mit ECOG PS ≥ 2 hätte die Analysen potentiell zugunsten von Osimertinib verzerren können, da die bei diesen Patienten häufig zum	<u>Begründung:</u> Für Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, wurden keine Daten vorgelegt.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einsatz kommenden Chemotherapeutika (insbesondere Monotherapien) mit deutlich geringeren Ansprechraten einhergehen. Die herangezogenen Vergleichsstudien bilden daher die bestverfügbare Evidenz zur Beurteilung des Zusatznutzens von Osimertinib. Darüber hinaus möchte AstraZeneca darauf hinweisen, dass die EU-Zulassung für Osimertinib unabhängig vom ECOG PS ist, nicht zuletzt auch unter Berücksichtigung des überzeugenden pharmakologische Wirkmechanismus'. Somit ist davon auszugehen, dass Osimertinib auch bei Patienten mit ECOG PS >1 ein ähnlich positives Nutzen-/Risiko-Profil hat und die Ergebnisse übertragbar sind. Aus diesem Grund bezieht sich der aus den historischen Vergleichen (gegenüber einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes und gegenüber BSC) abgeleitete erhebliche Zusatznutzen auf die gesamte Fragestellung 1. Vorgeschlagene Änderung: Der aus den historischen Vergleichen (gegenüber Chemotherapie und gegenüber Best Supportive Care) abgeleitete erhebliche Zusatznutzen ist auf alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und einer positiven T790M-Mutation des EGFR, die bereits mit einem EGFR TKI behandelt wurden übertragbar.	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18 Z. 14	C4.9 Vergleichsstudien bilden die aktuelle Behandlungsrealität ab <i>IQWiG-Nutzenbewertung:</i> <i>„Zudem entspricht in den meisten der vom pU herangezogenen Studien die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war.“</i> <i>Stellungnahme AstraZeneca:</i> AstraZeneca weist darauf hin, dass die Vergleichsstudien, die zur Nutzenbewertung von Osimertinib herangezogen wurden, die bestverfügbare Evidenz abbilden. Die identifizierten Studien, die in den historischen Vergleichen herangezogen wurden, wurden erst vor wenigen Jahren aufgesetzt und es ist somit davon auszugehen, dass sie die derzeitige Behandlungsrealität adäquat widerspiegeln. Dies stimmt auch mit dem Vorgehen in den zulassungs-regulatorischen Dokumenten überein, in denen diese Vergleichsstudien ebenfalls berücksichtigt wurden (29). Aus den oben aufgeführten Argumenten entsprechen die in den Vergleichsstudien eingesetzten Chemotherapien der zVT und der nicht-adjustierte historische Vergleich ist geeignet, das Vorliegen	C 4.9: <u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit Patienten aus Chemotherapie-Armen mehrerer Studien:</u> In den meisten der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien entspricht die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war oder keine ausreichenden Angaben verfügbar waren, um klare Aussagen zur zulassungskonformen Anwendung treffen zu können.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib zu beurteilen. Vorgeschlagene Änderung: Die Suche zur Identifizierung relevanter Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde umfassend und mit ausreichender Sensitivität durchgeführt. Die Vergleichsstudien, die zur Nutzenbewertung herangezogen wurden, entsprechen der bestverfügbaren Evidenz und spiegeln auf Grund ihrer Aktualität die derzeitige Behandlungsrealität adäquat wider, so dass die nicht-adjustierten historischen Vergleiche zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden können.	
S. 17 Z. 3	C4.10 Propensity Score Matching IQWiG-Nutzenbewertung: „Bei einem historischen Vergleich ist davon auszugehen, dass sich die Studienpopulationen der jeweils eingeschlossenen Studien deutlich unterscheiden. Der pU versucht daher für Störgrößen anhand post hoc selektierter, in den Studien beobachteter, Patientencharakteristika zu adjustieren. Er wendet hierzu das Propensity Score Matching an. Dies führt dazu, dass relevante Anteile der Patientenzahlen nicht berücksichtigt werden (beim Vergleich Zweitlinie	C 4.10: In Ermangelung dessen, dass derzeit noch keine Ergebnisse aus der aktuell laufenden direkt vergleichenden Phase-III-Studie AU-RA3 verfügbar sind, legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation 1a Studien niedrigerer Evidenzstufe und darauf basierenden Analysen in Form von zwei historischen Vergleichen gegen eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib vor. Ein historischer Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Phase-II-

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>im Osimertinib-Arm ca. 28 % und im Vergleichsarm der IMPRESS-Studie ca. 15 % der Patienten). Aufgrund des konkreten Vorgehens des pU bleibt unklar, ob durch diese Selektion die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht sogar verringert wird. Daher wird auch durch diese Adjustierung für beobachtete Patientencharakteristika nicht die Ergebnissicherheit einer RCT oder eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von RCT erreicht.“</i> Stellungnahme AstraZeneca: In Abschnitt C1 hat AstraZeneca zusätzliche Sensitivitätsanalysen zum adjustierten historischen Vergleich zur Verfügung gestellt, um zu zeigen, dass die Ergebnissicherheit durch das Propensity-Score Verfahren nicht beeinflusst wurde. In der ersten Sensitivitätsanalyse wurde die Patientengruppe mittels Propensity-Score ohne Trimming adjustiert und in einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurde die gesamte Patientenpopulation ohne Adjustierung betrachtet (ohne Propensity-Score und ohne Trimming). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen konsistent die starken und robusten Effekte von Osimertinib im Vergleich zu einer Chemotherapie (Gesamtüberleben (Gesamt): adjustierter Vergleich: 0,543 (0,364; 0,809); p=0,0027; mit Propensity-Score und ohne Trimming: HR (95%-KI): 0,443 (0,272; 0,723); p=0,0019; ohne Propensity-Score und ohne Trimming: 0,479 (0,316; 0,727); p=0,001).	Zulassungsstudien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und den Patienten mit einer T790M-Mutation aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS. Der andere historische Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Studien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und Patienten aus den Chemotherapie-Armen mehrerer Studien. Gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care führt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich mit der Studie LUX-Lung 1 durch. <u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS:</u> Um den Unterschieden zwischen den eingeschlossenen Studienpopulationen aus den verschiedenen Studien zu begegnen, adjustierte der pharmazeutische Unternehmer Störgrößen durch <i>post hoc</i> selektierte, in den Studien beobachtete Patientencharakteristika mittels „Propensity Score Matching“. Dadurch konnten jedoch relevante Anteile der Patientenzahlen beim Vergleich der Zweitlinie im Osimertinib-Arm (ca. 28 %) und im Vergleichsarm der IMPRESS-Studie (ca. 15 %) nicht berücksichtigt werden. Da ferner unklar ist, ob diese Selektion die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht verringert, wird durch diese Adjustierung der beobachteten Patientencharakteristika nicht die Ergebnissicherheit einer randomisierten klinischen Studie (RCT) oder eines adjustierten indirekten Vergleichs

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist daher mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass keine systematische Verzerrung zugunsten von Osimertinib vorliegt und der adjustierte historische Vergleich geeignet ist, um das Vorliegen und Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib zu bewerten. Vorgeschlagene Änderung: In den von AstraZeneca zur Stellungnahme vorgelegten Sensitivitätsanalysen wird die Ergebnissicherheit des adjustierten historischen Vergleichs durch die in allen Sensitivitätsanalysen gezeigten konsistenten Effekte zugunsten von Osimertinib, die im aktualisierten adjustierten historischen Vergleich sowohl in der gesamten Patientenpopulation als auch bei Patienten in der Zweitlinie vorliegen, bestätigt. Der adjustierte historische Vergleich wird als geeignet eingestuft, um das Vorliegen und das Ausmaß des Zusatznutzens von Osimertinib zu bewerten. Eine systematische Verzerrung liegt nicht vor. Es ergibt sich ein starker und insbesondere robuster Effekt zugunsten von Osimertinib, aus dem ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.	auf Basis von RCT erreicht. Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai 2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht.
	C4.11 Vorgelegte Daten für Patienten ohne eine EGFR TKI-	C 4.11:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22 Z. 28	Vorbehandlung und einer <i>de novo</i> T790M-Mutation <i>IQWiG-Nutzenbewertung:</i> <i>„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit de novo T790M-Mutation liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Osimertinib ist damit nicht belegt.“</i> <i>Stellungnahme AstraZeneca:</i> Für die Beurteilung des Zusatznutzens bei der Behandlung von EGFR TKI-naiven Patienten mit NSCLC und nachgewiesener <i>de novo</i> T790M-Mutation sind im vorliegenden Fall bis auf weiteres primär die im EPAR dargelegten Erwägungen der Zulassungsbehörde maßgeblich. Im Nutzendossier zu Osimertinib wurden jedoch zusätzlich weitere Ergebnisse aus der Phase I der AURA-Studie (Dosisexpansion) vorgelegt. Weitere Daten aus Vergleichsstudien zu der Zielpopulation sind nicht verfügbar, daher wurden die Ergebnisse zur Kodierung B deskriptiv beschrieben. Die Entscheidung der EMA Osimertinib nicht nur für EGFR TKI-vorbehandelte Patienten sondern auch für die wenigen nicht vorbehandelten Patienten mit einer <i>de novo</i> T790M-Mutation zuzulassen,	<u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation:</u> Für nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt die Daten von vier Patienten mit einer <i>de novo</i>-T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, wobei auch nur zwei dieser vier Patienten nicht vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit <i>de novo</i>-T790M-Mutation vor.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	basierte neben dem molekularen Wirkmechanismus auch auf der Annahme, dass infolge der T790M-Mutation die bisher verfügbaren EGFR TKI keine Behandlungsoption darstellen, und dass die Wirksamkeit unter Osimertinib besser ist als bei einer Chemotherapie. Im EPAR werden die LUX-Lung 3 Studie, die European Tarceva versus Chemotherapy (EORTC)-Studie und die Iressa Pan-Asia Study (IPASS)-Studie für einen einfachen Vergleich herangezogen. Die Ansprechraten unter der Chemotherapie lagen bei 15 bis 47%. Für Osimertinib wurde auf Basis der Ergebnisse aus den Zulassungsstudien eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit abgeleitet. Die EMA folgert, dass Osimertinib unabhängig von der Vorbehandlung und Therapielinie eine wertvolle und geeignete Behandlungsoption für Patienten mit einer T790M-Mutation ist: <i>„Although no clinical studies have been conducted, osimertinib is expected to be effective in first line treatment in the presence of the T790M mutation. The applicant is currently conducting a “Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess the Safety and Efficacy of osimertinib versus a Standard of Care EGFR TKI as First Line Treatment in Patients with EGFR Mutation Positive, Locally Advanced or Metastatic NSCLC”. This study will explore the efficacy of osimertinib in first line, including patients with the presence of the T790M mutation, if any is ultimately included. The contribution of the study results to provide supportive evidence for the use of osimertinib in first line patients harbouring the T790M could be relevant as long as there are enough patients with the T790M mutation. However, given the very low prevalence of this</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>mutation in first line (Mok et al 2009; Inukai et al 2006; Sequist et al 2008), the real contribution of this phase 3 trial is expected to be limited.</i> <i>From a mechanistic point of view, there is no foreseen impact of previous treatment on the expected benefit from treatment with osimertinib in patients with T790M mutation. Nevertheless, the consequence of moving the chemotherapy to 2nd-line is unknown in terms of life expectancy. As explained by Yun et al (Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Feb 12;105 (6):2070-5), substitution of threonine 790 with methionine (T790M) has been thought to cause resistance by steric interference with binding of TKIs, including gefitinib and erlotinib. Osimertinib is therefore considered the optimal treatment alternative over available EGFR TKI therapies in patients with advanced EGFR positive NSCLC in the presence of T790M, regardless of the line of therapy.</i> <i>Taking as a reference the most recent study of chemotherapy in first line in EGFR mutation positive patients, the LUX-Lung 3 study (afatinib vs cisplatin plus pemetrexed chemotherapy) it can be observed that the ORR for chemotherapy was 23% and 44% (independent and investigator assessment respectively) with a median duration of response of 5.5 months. In the EURTAC study, the best overall response rate for chemotherapy was 10.5%, whereas in the IPASS study, ORR for chemotherapy was 47% (EGFR+). In all of them the use of TKIs offered better results in response rate and PFS. It is therefore reasonable to expect that osimertinib in first line treatment of patients with T790M mutation will have a higher activity than chemotherapy as well. But in the worst case</i>	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>scenario, where osimertinib had a similar efficacy than chemotherapy, the better safety profile of this drug would make it a more suitable treatment option.</i> <i>Therefore, based on the above efficacy and safety considerations, a broad indication in patients with T790M mutation can reasonably be recommended.</i> <i>It is expected that the use of osimertinib in first line will be limited since the testing for the presence of T790M in EGFR positive NSCLC (first line) is not routinely performed because of the low prevalence of this mutation in patients not previously exposed to TKIs therapies."</i> Die Daten zur Fragestellung 2 sind aus den genannten Gründen zur Beurteilung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Osimertinib bei EGFR TKI-naiven NSCLC-Patienten mit einer <i>de novo</i> T790M-Mutation geeignet, da diese die bestverfügbare Evidenz darstellen. Vorgeschlagene Änderung: Unter Berücksichtigung der im EPAR aufgeführten Rationale (molekularer Wirkungsmechanismus von Osimertinib bei Vorliegen einer T790M-Mutation, Hinweise zur Überlegenheit gegenüber einer Chemotherapie), Osimertinib nicht nur für EGFR TKI-vorbehandelte Patienten sondern auch für die wenigen nicht vorbehandelten Pati-	

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	enten mit einer <i>de novo</i> T790M-Mutation zuzulassen, und der im Dossier zusätzlich dargestellten und in dieser Stellungnahme aktualisierten Daten aus der Phase I der AURA-Studie, lässt sich Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist, ableiten.	
S. 43 Z. 3	C4.12 REASON-Studie spiegelt die Versorgungsrealität in Deutschland adäquat wider IQWiG-Nutzenbewertung: „Inwieweit die aus der vom pU beauftragten REASON-Studie [57] gewonnenen Anteile der Patienten mit einer Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI die Versorgungsrealität in Deutschland widerspiegeln, kann anhand der eingereichten Unterlagen nicht beurteilt werden, da weiterführende Angaben zum Einschluss der Patienten in die Studie fehlen. Ebenso verhält es sich mit dem Anteil der Patienten mit einer T790M-Mutation nach einer EGFR-TKI-Mutation, der aus Zulassungsstudien ermittelt wurde.“ Stellungnahme AstraZeneca: Bei REASON (NIS-ODE-DUM-2009/1, NCT00997230) handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Studie, in die erwachsenen Patienten mit NSCLC der Stadien IIIB/IV, die für eine	C 4.12: Für die Patiententeilpopulation 3 werden dem Beschluss die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt (Dossierbewertung A16-14). Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte Anzahl der Teilpopulation 3 innerhalb der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheiten behaftet. Da diese auf einer Prävalenzschätzung basiert und Patienten im Laufe eines Jahres versterben und somit in dieser Prävalenzschätzung nicht mehr berücksichtigt werden, stellt sie eine Untergrenze dar. Das IQWiG hat in der Dossierbewertung eine Addition der Prävalenzdaten (2015) und Inzidenzangaben (2016) vorgenommen, welches dann die jeweilige Obergrenze darstellt. Darüber hinaus liegen keine Angaben vor, für welche Anzahl der Patienten innerhalb der Teilpopulation 3 eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib infrage kommt. Der im Dossier angeführte Anteil der Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation des EGFR entstammt der Übersichtsar-

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Strahlentherapie oder einen kurativen operativen Eingriff nicht geeignet waren, eingeschlossen wurden, und für die eine Untersuchung des EGFR-Mutationsstatus vorgesehen war (38). Von Oktober 2009 bis März 2011 wurden 4.243 Patienten in 149 deutschen Zentren (127 Krankenhäuser und 22 onkologische Praxen) in die Studie eingeschlossen, von denen für 431 Patienten (10,3%) ein positiver EGFR-Mutationsstatus nachgewiesen wurde. Im Rahmen der REASON-Studie wurden epidemiologische Daten zum EGFR-Mutationsstatus, zu Patientencharakteristika, Therapien, dem klinischen Verlauf und Sicherheit der Patienten erhoben. Aufgrund des nicht-interventionellen Designs der Studie wurden die Patienten ausschließlich gemäß der ärztlichen Routine untersucht und behandelt, auch die Untersuchungsintervalle sowie Methoden zur Beurteilung des Tumoransprechens waren nicht vorgegeben. Die REASON-Studie umfasst einen der größten Datensätze für deutsche und kaukasische Patienten mit einer EGFR-Mutation. Die Studie ist damit repräsentativ und dokumentiert präzise die Versorgungsrealität von Patienten mit NSCLC und einer aktivierenden EGFR-Mutation in Deutschland. Vorgeschlagene Änderung: Die REASON-Studie kann zur Herleitung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen herangezogen wer-	beit von Yu et al. (2014) und ist mit Unsicherheiten behaftet, da die meisten der dort betrachteten Studien aus dem asiatischen Raum stammen und unklar ist, inwieweit sich diese Ergebnisse auf Deutschland übertragen lassen. Zudem ist die Spannweite des Anteils <i>de novo</i> positiver EGFR-T790M-Mutationen je nach verwendeter Analysemethodik sehr breit und die daraus resultierende Eingrenzung des Autors auf 1 bis 2 % nicht in Gänze nachvollziehbar.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den, da diese repräsentativ ist und präzise die Versorgungsrealität von Patienten mit NSCLC und einer aktivierenden EGFR-Mutation in Deutschland dokumentiert.	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca AB. Fachinformation TAGRISSO® 40 mg & 80 mg Filmtabletten (Osimertinib) [Stand: März 2016]. 2016.
2. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 3; DCO3: 01. November 2015) - A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD9291 in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer who have Progressed Following Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Agent (AURA; Phase II component) (D5160C00001). 2016.
3. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (Edition Number 3; DCO3: 01. November 2015) - A Phase II, Open Label, Single-arm Study to Assess the Safety and Efficacy of AZD9291 in Patients with Locally Advanced/Metastatic Non Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours are Epidermal Growth Factor Receptor Mutation and T790M Mutation Positive (AURA2) (D5160C00002). 2016.
4. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Aggregierte Auswertung AURApool (aktualisiert; DCO Nov 15). 2016.
5. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Post-hoc-Analysen - Zeitlicher Verlauf des mittleren Symptom Scores der Key PRO Outcome Measures erfasst durch den EORTC QLQ-LC13 (aktualisiert; DCO Nov 15). 2016.
6. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Clinical Study Report (DCO: 16. November 2015) - A Phase III Randomised, Double blind, Placebo controlled, Parallel, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of continuing IRESSA™ 250mg in addition to Chemotherapy versus Chemotherapy alone in Patients who have Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Locally advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and have progressed on First Line IRESSA™. IMPRESS - (IRESSA™ Mutation Positive Multicentre Treatment Beyond ProgREssion Study) (D791LC00001). 2016.
7. Lee SJ, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, Park K, Ahn MJ, et al. Pemetrexed plus platinum versus pemetrexed alone in non-small cell lung cancer patients who have progressed after first-line EGFR TKIs. Lung cancer. 2015;90(2):261-6.
8. Vavalà T, Follador A, Tiseo M, Galetta D, Morabito A, Di Maio M, et al. BE-POSITIVE: Beyond progression after tyrosine kinase inhibitor in EGFR- positive non small cell lung cancer patients: Results from a multicenter Italian observational study. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2016;95:73-81.
9. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Non-adjusted indirect (historical) comparisons of AZD9291 vs. chemotherapy/best-supportive-care in EGFR+ patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who progressed after previous therapy with a tyrosine kinase inhibitor (Update). 2016.
10. AstraZeneca GmbH. Update: Bibliografische Literaturrecherche zu historischen Vergleichen (weiteren Untersuchungen). Kodierung A. 2016.
11. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. A Comparison of Osimertinib (AZD9291) to a Non-randomised Control Group Receiving Standard of Care (SoC) in Patients with Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed with Previous Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy and whose Tumours are Epidermal Growth Factor Receptor Mutation and T790M Mutation Positive (Update). 2016.

12. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Post-hoc-Analysen der AURA Ph I mit Soft Lock (DCO Jan 16). 2016.
13. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Association of RECIST-Defined Progression Status and Overall Mortality in Patients with metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with Osimertinib in Studies D5160C0001ex (AURAex) and D5160C00002 (AURA2) (Update). 2016.
14. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Frontiers in oncology*. 2014;4:248. Epub 2014/10/14.
15. Jamal-Hanjani M, Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(4):938-44. Epub 2011/12/15.
16. Lin X, DeAngelis LM. Treatment of Brain Metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(30):3475-84. Epub 2015/08/19.
17. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillot D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(11):2466-70. Epub 2011/02/16.
18. Dinglin XX, Huang Y, Liu H, Zeng YD, Hou X, Chen LK. Pemetrexed and cisplatin combination with concurrent whole brain radiotherapy in patients with brain metastases of lung adenocarcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *Journal of neuro-oncology*. 2013;112(3):461-6. Epub 2013/02/20.
19. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, Joshi VA, Willers H, Engelman JA, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer. *Neuro-oncology*. 2010;12(11):1193-9. Epub 2010/07/16.
20. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(17):3644-50. Epub 2002/08/31.
21. Robinet G, Thomas P, Breton JL, Lena H, Gouva S, Dabouis G, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001;12(1):59-67. Epub 2001/03/16.
22. Verger E, Gil M, Yaya R, Vinolas N, Villa S, Pujol T, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(1):185-91. Epub 2005/01/05.
23. Ricciuti B, Chiari R, Chiarini P, Crino L, Maiettini D, Ludovini V, et al. Osimertinib (AZD9291) and CNS Response in Two Radiotherapy-Naive Patients with EGFR-Mutant and T790M-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical drug investigation*. 2016. Epub 2016/05/15.
24. Yang JC-H, Kim D-W, Kim S-W, Cho BC, Lee J-S, Ye X, et al. Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from BLOOM, a phase I study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9002). 2016.

25. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Post-hoc-Analysen - Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamt-überleben für T790M-positive vs. T790M-negative Patienten aus der IMPRESS-Studie. 2016.
26. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2014;11(8):473-81.
27. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition Specific Guidance. Procedure No. EMA/CHMP/703715/2012. 2012.
28. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Procedure No. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012.
29. Committee for Medicinal Products for Human Use. CHMP assessment report, TAGRISSO®. Procedure No. EMEA/H/C/004124/0000. 2015.
30. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2946-54. Epub 2005/02/09.
31. Committee for Medicinal Products for Human Use. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Procedure No. EMA/768937/2012. Abrufdatum: 09.12.2015. 2012.
32. Mühlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2015;16(6):657-70.
33. Griebisch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. *BMJ open*. 2014;4(10):e005762. Epub 2014/11/02.
34. Pilz LR, Manegold C, Schmid-Bindert G. Statistical considerations and endpoints for clinical lung cancer studies: Can progression free survival (PFS) substitute overall survival (OS) as a valid endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer? *Translational lung cancer research*. 2012;1(1):26-35. Epub 2012/03/01.
35. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Olinson DM, Aronson N. AHRQ Methods for Effective Health Care. Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life? Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2015.
38. AstraZeneca GmbH. Non-Interventional Study Report: An NIS Registry for the Epidemiological and Scientific evaluation of EGFR mutation status in patients with newly diagnosed locally advanced or metastatic NSCLC (Stage IIIB/IV non-small cell lung cancer). 2013.

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

Datum	06.07.2016
Stellungnahme zu	Osimertinib (TAGRISSO®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Osimertinib (TAGRISSO®) von AstraZeneca GmbH veröffentlicht. Osimertinib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde in mehrere Fragestellungen unterteilt, die sich aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben: (1) Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, (1a) für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt, (1b) für die eine zytotoxische Therapie nicht infrage kommt, (2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einer de novo positiven T790M-Mutation (2a) mit aktivierenden EGFR-Mutationen, (2b) mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2, (3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemothe-	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rapie und einer de novo positiven T790M-Mutation, (3a) für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib angezeigt ist, (3b) für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist. In allen Fragestellungen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für die Fragestellung (1a) leitet das IQWiG aus den vorgelegten historischen Vergleichen keine dramatischen Effekte zugunsten von Osimertinib oder keine verwertbaren Daten ab. Für die anderen Fragestellungen habe der Hersteller keine Daten zum Vergleich mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.	
Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist intransparent Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde. Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu	Die Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA werden nach den abgeschlossenen Beratungsprozessen des Gremiums für das Verfahren in den Tragenden Gründen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Anmerkungen zu „2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zur Informationssynthese und -analyse“ Die vom Hersteller vorgelegten indirekten Vergleiche werden vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Argumentation des IQWiG lautet wie folgt: <i>„Die Anwendung nicht adjustierter indirekter Vergleiche (d. h. die naive Verwendung einzelner Studienarme) wird in der Fachwelt abgelehnt [37]. Ebenso finden Methoden für indirekte Vergleiche keine Akzeptanz, in denen über Modellierungen mit starken Annahmen über die unbekannten Effekte [38] oder mithilfe von Verfahren aus dem Bereich der Kausalmodelle für Beobachtungsstudien mit untestbaren Annahmen [39] versucht wird, Effektschätzungen trotz fehlender Brückenkomparatoren zu ermöglichen. Es werden ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren akzeptiert (Ausnahme: dramatische Effekte, siehe unten). Hierzu zählen insbesondere das Verfahren nach Bucher et al. [40] sowie Methoden aus dem Bereich der Netzwerk-Meta-Analysen.“</i> Die Aussage des IQWiG zur kategorischem Ablehnung nicht adjustierter indirekter Vergleiche sowie insb. zur ausschließlichen Akzeptanz adjustierter indirekter Vergleiche (außer bei dramatischen Effekten) durch die Fachwelt ist nicht erkennbar durch entsprechende systema-	Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden²¹ wurde in der Nutzenbewertung von Osimertinib nicht abgestellt.

²¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tisch identifizierte Quellen belegt. Es bleibt unklar, ob es sich bei der Aussage um die institutseigene Auffassung (siehe Allgemeine Methoden Version 4.2, S. 178) oder um eine vorwiegende Sichtweise der Fachwelt handelt. Es lässt sich dabei nicht ausschließen, dass die zitierten Publikationen nur einen selektiven Ausschnitt des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse darstellen, was den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin widersprechen würde. Es ist ferner zu hinterfragen, ob die im Rahmen der Nutzenbewertung angewandte Methodik zum Umgang mit einarmigen Studien sowie indirekten (historischen) Vergleichen dem vorliegenden individuellen Sachverhalt gerecht wird. So gilt für die vorliegende Nutzenbewertung insb. die abweichende Festlegung der Zulassungsbehörde zu beachten, die lautet: <i>„The absence of comparator represents an uncertainty in this application, however the historical ORR obtained by chemotherapy, or TKI re-challenge, are considerably lower than those seen in the AURA studies. Even in the worst-case scenario of a response rate of 50% and DoR of 6 months (lower 95%CI for the AURA extension study is 54.2%), this seems superior to that described in the literature for alternative treatments. The objective response rate with 2nd line chemotherapy agents has been described around 25-30% at best (Dong et al 2014; J Int Med Res. 2014 Feb;42(1):191-7.), whereas the proportion of patients previously treated with TKI and achieving a response when re-challenged with another TKI hardly exceed 10-20%. In fact the re-challenge with TKI after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy, was tested in the LUX-Lung 1 study with afatinib, obtaining response rates of 7.4% (Lancet Oncol. 2012 May;13(5):528-38). Furthermore, the recent results from the IMPRESS trial (Mok et al 2014) where patients who had progressed on first-line gefitinib, were treated</i>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>with cisplatin/pemetrexed or cisplatin/pemetrexed with continuation of gefitinib showed no differences in terms of PFS and ORR (median PFS was 5.4 months, and 25% of patients had response). These results have been recently supported by Halmos et al (The Oncologist 2015; 20: 1298–1303).</i> <i>Therefore, it is highly plausible that the response seen in the AURA studies can be deemed superior to the different alternatives usually offered to these patients, indicating a new valuable option for patients with presence of T790M mutation. (...)</i> <i>Although no clinical studies have been conducted, osimertinib is expected to be effective in first line treatment in the presence of the T790M mutation. (...) Osimertinib is therefore considered the optimal treatment alternative over available EGFR TKI therapies in patients with advanced EGFR positive NSCLC in the presence of T790M, regardless of the line of therapy.“</i>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

5.3 Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Datum	06.07.2016
Stellungnahme zu	Osimertinib (Lungenkarzinom)
Stellungnahme von	2016-03-15-D-219 IQWiG Bericht Nr. 402
	<i>Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i> <i>Entstanden unter Mitarbeit folgender Experten der Leit- gruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Inter- nistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.:</i> <i>Dr. med. Martin Sebastian, Sprecher der Arbeitsgruppe Universitätsklinikum Frankfurt/Main Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber, Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe, Universitätsklinikum München Dr. med. Karl-Matthias Deppermann, Mitglied der Leitgrup- pe, Sana Kliniken Düsseldorf,</i> AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. AIO-Geschäftsstelle Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin Telefon 030 322932933, aio@krebsgesellschaft.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassende Stellungnahme: Osimertinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der zugelassen ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR). Die Zulassung erfolgte im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens. Daten aus Phase III Studien sind daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht verfügbar Für eine Behandlung kommen potentiell 3 Patientenpopulationen in Frage: 1. Patienten mit T790M Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI. 2. Nicht vorbehandelte Patienten mit einer de novo T790M-Mutation 3. Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und einer de novo T790M Mutation	<u>1.a) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:</u> Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. <u>Begründung:</u> In Ermangelung dessen, dass derzeit noch keine Ergebnisse aus der aktuell laufenden direkt vergleichenden Phase-III-Studie AURA3 verfügbar sind, legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation 1a Studien niedrigerer Evidenzstufe und darauf basierenden Analysen in Form von zwei historischen Vergleichen gegen eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib vor. Ein historischer Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Phase-II-Zulassungsstudien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und den Patienten mit einer T790M-Mutation aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS. Der andere historische Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Studien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und Patienten aus den Chemotherapie-Armen mehrerer Studien. Gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care führt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich mit der Studie LUX-Lung 1 durch. <u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS:</u> Im Gegensatz zu den Studien AURAex und AURA2 erfolgte die Chemo-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ad 1a: Das mediane progressionsfreie Überleben bei Patienten mit einer common mutation des EGF-Rezeptors (del 19; L858R) liegt bei 9,2 bis 11,1 Monaten. Eine Chemotherapie mit Cisplatin-Pemetrexed nach Erstlinientherapie mit einem EGFR-TKI und erworbener Resistenz erreicht ein progressionsfreies Überleben von 5,4 Monaten (IMPRESS; Soria et al. Lancet Oncol. 2015 Aug; 16(8):990-8). Ca. 60% der Patienten entwickeln im Rahmen der Resistenzbildung eine T790M Mutation. Diese Patienten können gezielt mit Osimertinib behandelt werden. Dabei wird in der gepoolten Analyse der beiden einarmigen Studien Aura Extension und Aura2 ein erneutes Ansprechen bei 60% und ein progressionfreies Überleben von 11 Monaten erzielt. Somit kann durch die gezielte Behandlung das progressionsfreie Überleben verdoppelt werden, was einen deutlichen klinischen Benefit für die Patienten bedeutet. Zudem ist die gezielte Therapie deutlich besser verträglich als die zweckmäßige Vergleichstherapie in Form der Chemotherapie. Osimertinib bewirkt nach den bisher publizierten Daten und den ersten klinischen Erfahrungen deutlich weniger Diarrhoen und Hauttoxizitäten im Vergleich zu den bisher zugelassenen EGFR-TKI, die Verträglichkeit der Substanz sollte somit noch besser sein. Ein direkter Vergleich von Osimertinib versus Chemotherapie bei T790M positiven Patienten nach Progress auf eine First-Line TKI Behandlung wird in der AURA 3 Studie geprüft. Die zum historischen Vergleich herangezogenen Studien wurden zu einer Zeit durchgeführt, in der die T790M Mutation als Resistenzmutation noch nicht identifiziert worden war. Daher kann es keine entsprechenden Daten und Vergleichsgruppen geben. Allerdings sind die indirekten Vergleiche sehr überzeugend, bilden sie doch im Wesentlichen die Patienten ab, die nach einer TKI- Vortherapie und Nachweis einer T790M-mutation mit	therapie in der Studie IMPRESS ausschließlich als Zweitlinientherapie nach EGFR-TKI-Vorbehandlung, da vorherige Chemo- bzw. systemische Therapien nicht erlaubt waren. Die Patienten wurden zwar unabhängig vom T790M-Mutationsstatus eingeschlossen, jedoch wurde die T790M-Mutation im Rahmen eines explorativen Studienziels untersucht, sodass 61 Patienten im Chemotherapie-Arm eine T790M-Mutation aufwiesen (46 %) und somit im Anwendungsgebiet von Osimertinib liegen. Auch wenn mit dem Anteil der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation die richtige Teilpopulation im Chemotherapie-Arm untersucht wurde, sind daraus lediglich jene Daten für den historischen Vergleich relevant, für die diese eine Chemotherapie-Option (Pemetrexed und Cisplatin) die am besten geeignete Therapieoption darstellt – und dies auch nur für Patienten in der Zweitlinie. Die Patienten mussten für eine Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed geeignet sein, wobei sich jedoch in den Studienunterlagen keine Angaben dazu fanden, wann von einer Eignung für Cisplatin und Pemetrexed ausgegangen wurde. Um den Unterschieden zwischen den eingeschlossenen Studienpopulationen aus den verschiedenen Studien zu begegnen, adjustierte der pharmazeutische Unternehmer Störgrößen durch <i>post hoc</i> selektierte, in den Studien beobachtete Patientencharakteristika mittels „Propensity Score Matching“. Dadurch konnten jedoch relevante Anteile der Patientenzahlen beim Vergleich der Zweitlinie im Osimertinib-Arm (ca. 28 %) und im Vergleichsarm der IMPRESS-Studie (ca. 15 %) nicht berücksichtigt werden. Da ferner unklar ist, ob diese Selektion die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht verringert, wird durch diese Adjustierung der beobachteten Patientencharakteristika nicht die Ergebnissicherheit einer randomisierten klinischen Studie (RCT) oder eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von RCT erreicht. Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Osimertinib behandelt werden. Ad1b: Patienten, die nach Vorbehandlung mit einem TKI nicht mehr für eine Chemotherapie in Frage kommen, sind in schlechtem Allgemeinzustand oder haben relevante Komorbiditäten. Gerade hier ist der prädiktive Charakter der T790M-Mutation von großer Bedeutung, da die Therapie mit Osimertinib oral durchgeführt wird, deutlich nebenwirkungsärmer ist als die Chemotherapie und ein Effekt nach kurzer Zeit evaluierbar ist. Ad 2: Derzeit gibt es noch keine Daten zur First-Line Therapie mit Osimertinib und Patienten mit einer de novo T790M Mutation, was der beschleunigten Zulassung geschuldet ist. Der Nachweis einer T790M-Mutation bei Erstdiagnose der Erkrankung ist so selten, dass eine randomisierte Studie in diesem Patientenkollektiv nicht zu erwarten ist. In einer Analyse des Lungennetzwerkes NOWEL wurden 809 Patienten auf das Vorliegen einer T790M mit konventionellen Verfahren (Sanger, COBAS, zuletzt NGS) getestet. 148 Patienten hatten eine aktivierende EGFR Mutation, von diesen hatten nur 2 Patienten eine primäre T790M (Griesinger et al, Manuscript in preparation). Im Rahmen eines deutschlandweiten Registers (CRISP) werden derzeit Daten zur primären Testung erhoben.	sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai 2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht. Insgesamt ist die Ergebnissicherheit der Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS nach der Adjustierung so schwach, dass diese Daten für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. <u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit Patienten aus Chemotherapie-Armen mehrerer Studien:</u> Für einen weiteren historischen Vergleich gegen die Chemotherapie nach Maßgabe zieht der pharmazeutische Unternehmer Chemotherapie-Arme aus mehreren Studien heran: aus der RCT IMPRESS mit der Gesamtpopulation, d.h. ohne Berücksichtigung des T790M-Mutationsstatus, der RCT Halmos <i>et al.</i> 2015 und sieben retrospektiven Studien. In keiner der Studien wurde der T790M-Mutationsstatus berücksichtigt. Damit liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebietes von Osimertinib. Es wurden keine Nachweise vorgelegt, dass die in den Studien gewonnenen Ergebnisse auf Basis der gemischten Population mit und ohne

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ad 3: Für Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors wird die primäre Therapie mit einem EGFR-TKI empfohlen. Das Auftreten einer T790M Mutation steht für eine erworbene Resistenz unter einer Therapie mit EGFR-TKI. In den First Line Zulassungsstudien von Gefitinib, Erlotinib und Afatinib wurde T790M nicht bestimmt. Daher gibt es nur wenige Patienten mit Nachweis einer de Novo T790M Mutation nach platinbasierter Chemotherapie. Zusammenfassung Osimertinib ist eine hochwirksame Substanz mit sehr guter Verträglichkeit und derzeit eindeutig Therapie der Wahl bei Nachweis einer EGFR-Mutation T790M in Exon20. Direkte Vergleichsdaten gegen den bisherigen Standard, eine platinhaltige Chemotherapie, wurde Ende 2016 verfügbar sein. Aufgrund der hohen Wirksamkeit, der eindeutigen präklinischen Rationale (intelligent design) und dem günstigen Toxizitätsprofil sehen wir in Analogie zur bestehenden Evidenz, dass zielgerichtete Therapien gegenüber Chemotherapie bei Nachweis einer Treibermutation überlegen sind, einen klaren Vorteil von Osimertinib gegenüber Chemotherapie und damit einen Zusatznutzen für Osimertinib..	T790M-Mutation auf die Zielpopulation mit T790M-Mutation übertragbar sind. Zudem entspricht in den meisten der vom pharmazeutischen Unternehmen herangezogenen Studien die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war oder keine ausreichenden Angaben verfügbar waren, um klare Aussagen zur zulassungskonformen Anwendung treffen zu können. Schließlich lagen nur für einen Teil der Studien verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, mit Ausnahme der IMPRESS-Studie dabei nur zum Gesamtüberleben. Ungeachtet der fehlenden Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in der Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Hauptanalysen nicht statistisch signifikant. Der pharmazeutische Unternehmer führt zusätzlich Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener Modelle durch, die jedoch in keinem Fall Ergebnisse in einer Größenordnung aufzeigen, die sich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären ließen. Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus mehreren Chemotherapie-Armen für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und können für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. <u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care mit der Studie LUX-Lung 1:</u> Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) zieht der pharmazeutische Unternehmer den Kontrollarm (Placebo + BSC) der Studie LUX-Lung 1 heran. Die Studie wurde nicht innerhalb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des Anwendungsgebiets von Osimertinib durchgeführt, da nur für 25 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe (48 von 195 Patienten) Angaben zum EGFR-Mutationsstatus vorliegen, wobei nur bei 34 dieser 48 Patienten (71 %) eine aktivierende EGFR-Mutation nachweisbar war und von den 34 Patienten wiederum nur 4 dieser Patienten (11 %) eine T790M-Mutation aufwiesen. Insgesamt ist daher mit 4 von 195 Patienten aus der Placebo-Gruppe (2 %) nur ein sehr geringer Anteil der Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, wobei für diese aus der Studie LUX-Lung 1 keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen. Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Placebo-Arm der Studie LUX-Lung 1 für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI irrelevant und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. <u>1.b) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt:</u> Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Für Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kommt, wurden keine Daten vorgelegt. 2. <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation:</u> Für nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt die Daten von vier Patienten mit einer <i>de novo</i>-T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, wobei auch nur zwei dieser vier Patienten nicht vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit <i>de novo</i>-T790M-Mutation vor. 3. <u>Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation:</u> Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt die Daten von vier Pati-

Stellungnehmer: Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	enten mit einer <i>de novo</i>-T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, wobei nur zwei dieser vier Patienten mit einer Platin-basierten Chemotherapie vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation vor.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	06.07.2016
Stellungnahme zu	Osimertinib
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
1. Zusammenfassung Die Nutzenbewertung von Osimertinib (Tagrisso®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen. Osimertinib gehört zur Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Osimertinib ist zugelassen für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasiertem NSCLC und Nachweis einer Mutation T790M. Der G-BA hat Subgruppen auf der Basis der Vorbehandlung definiert. Einen Überblick über die Subgruppen, die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Bewertungsvorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Osimertinib <table> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th><th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> <tr> <td>vorbehandelt mit EGFR-TKI</td><td>- Chemotherapie nach Wahl des Arztes oder - Best Supportive Care</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>vorbehandelt mit platinhaltiger Chemotherapie</td><td>- Monochemotherapie oder - EGFR-TKI oder - Best Supportive Care</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>nicht vorbehandelt</td><td>- EGFR-TKI oder - platinhaltige Chemotherapie oder</td><td>nicht quantifizierbar</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table>				Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	vorbehandelt mit EGFR-TKI	- Chemotherapie nach Wahl des Arztes oder - Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	vorbehandelt mit platinhaltiger Chemotherapie	- Monochemotherapie oder - EGFR-TKI oder - Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	nicht vorbehandelt	- EGFR-TKI oder - platinhaltige Chemotherapie oder	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Die einzelnen Punkte der Stellungnahme werden im letzten Abschnitt zusammenfassend adressiert.	
Subgruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer				IQWiG																											
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																												
vorbehandelt mit EGFR-TKI	- Chemotherapie nach Wahl des Arztes oder - Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																												
vorbehandelt mit platinhaltiger Chemotherapie	- Monochemotherapie oder - EGFR-TKI oder - Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																												
nicht vorbehandelt	- EGFR-TKI oder - platinhaltige Chemotherapie oder	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																												

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Monochemotherapie (ECOG 2)					
Unsere Anmerkungen sind: • Ausreichende Daten für eine Nutzenbewertung liegen nur für Patienten mit erworbener Mutation T790M nach Vortherapie mit EGFR-TKI vor. Die Gruppe mit <i>de novo</i> Mutation oder Mutation nach cisplatinhaltiger Chemotherapie ist klein und macht vermutlich <2% der Patienten aus. • Für Patienten nach Vortherapie mit EGFR-TKI deckt die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „Chemotherapie nach Wahl des Arztes“ oder „Best Supportive Care“ alle gängigen und empfohlenen Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation ab. • Osimertinib führte in zwei einarmigen Studien zu Remissionsraten von 66% und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 9,7 Monaten, deutlich länger als in historischen Vergleichskohorten unter Chemotherapie. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit kann aufgrund des Studiendesigns und zusätzlicher Einflussfaktoren nicht beurteilt werden. • Die Zahl der Patienten mit T790M schätzen wir auf etwa 1.200/Jahr. Die Häufigkeit liegt im Bereich seltener Erkrankungen. Osimertinib ist ein hochwirksames Arzneimittel für Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und erworbener Resistenzmutation T790M nach Therapie mit EGFR-TKI. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens von Osimertinib wird auf der Basis der Studie AURA3 möglich sein. Die Rekrutierung von AURA3 wurde beendet, Ergebnisse der Auswertung liegen noch nicht vor.						
2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Lungenkrebs liegt bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen.						

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die altersstandardisierten Erkrankungsraten steigen bei den Frauen kontinuierlich, in Deutschland seit dem Ende der 1990er um 30%. Bei den Männern sind sie im gleichen Zeitraum um 20% gesunken. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 69, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16%. Bei der Krebssterblichkeit liegt das Lungenkarzinom bei Männern an erster, bei Frauen an zweiter Stelle.	
3. Stand des Wissens Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische Diagnostik auf prädiktive Mutationen [2]. Bei 12-15% der Patienten werden aktivierende Mutationen/Deletionen im <i>EGFR</i>-Gen nachgewiesen. Für ihre Therapie sind drei orale Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zugelassen: Afatinib, Erlotinib und Gefitinib. Bei etwa der Hälfte dieser Aberrationen handelt es sich um Deletionen in Exon 19, bei etwa 40-45% um die Mutation L858R in Exon 21. Die restlichen Aberrationen sind heterogen. Trotz der hohen Ansprechraten, der Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens unter EGFR-TKI im Vergleich zu platinhaltiger Chemotherapie entwickeln diese Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen nach durchschnittlich etwa 1 Jahr erworbene Resistenzen. Bei 50-60% der Patienten handelt es sich um die Mutation T790M. Die Ansprechraten auf Chemotherapie bei Patienten mit erworbener Resistenz nach EGFR-TKI liegen zwischen 10 und 35%, das mediane progressionsfreie Überleben zwischen 2 und 6 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit zwischen 15 und 20 Monaten. Osimertinib ist ein neues Arzneimittel aus der Gruppe der irreversiblen EGFR-TKI. Es hat eine selektive Wirksamkeit bei T790M. Daten sind in Tabelle 2 zusammengestellt. <i>Tabelle 2: Therapie mit gezielten Arzneimitteln bei EGFR Mutation T790M nach Vortherapie</i>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit EGFR-TKI						
Erstautor / Jahr	Patienten	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	
Jänne, 2015 Dossier [3]	EGFR T790M, nach EGFR-TKI Therapie	Osimertinib	400	66,1	9,7	
Sequist, 2015 FDA Dossier [4]	EGFR T790M, nach EGFR-TKI Therapie	Rociletinib	325	32	8,8-9,1	
¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate nach 9 Monaten, in %; ⁶ NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ⁷ Ergebnis für neue Therapie;						
Rociletinib ist ein weiterer EGFR-TKI für die Therapie von Patienten mit erworbener Resistenz nach EGFR-TKI [4]. Es wurde kürzlich von der FDA aufgrund von Ansprechraten, die niedriger als erwartet lagen, nicht zugelassen und vom pharmazeutischen Unternehmer zurückgezogen.						

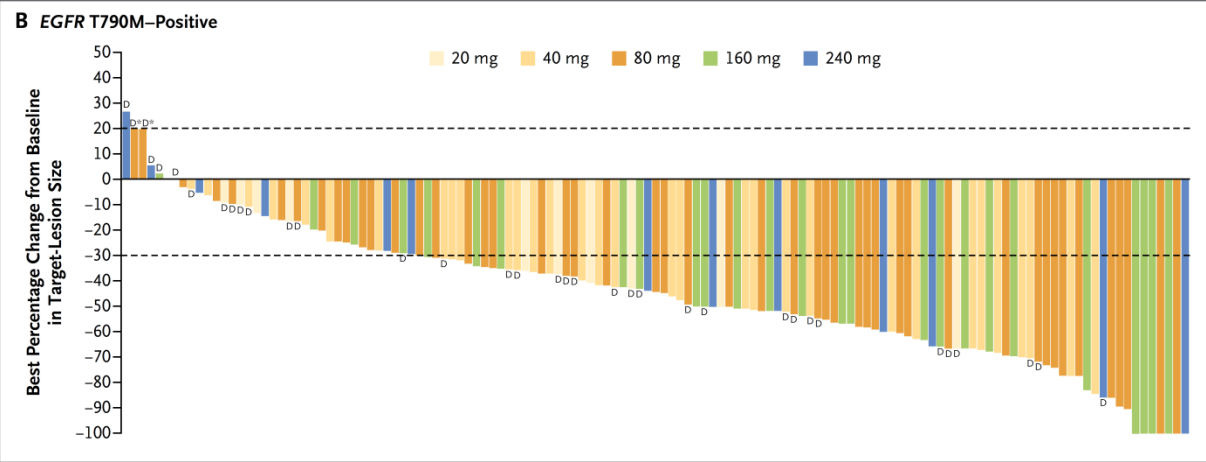
Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Osimertinib A4. Nach Vorthherapie mit EGFR-TKI A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (unter Beachtung des Zulassungsstatus) oder Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie festgesetzt. Diese offene Festsetzung deckt alle gängigen und empfohlenen Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation ab.	
	A4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die einarmigen Phase-I/II-Studien AURAex und AURA2, im Dossier des pharmazeutischen Herstellers als AURApool zusammengefasst. Studienzentren aus Deutschland waren an der Studie beteiligt. Ein Teil der Ergebnisse der Zulassungsstudien wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4]. Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten mit dem Chemotherapie-Arm aus der IMPRESS-Studie, einer multizentrischen randomisierten Studie bei Patienten mit erworbener Resistenz unter Therapie mit EGFR-TKI. In der IMPRESS-Studie wurden 265 Patienten randomisiert zwischen Fortführung der Gefitinib-Therapie plus Chemotherapie vs Chemotherapie ohne TKI [5].	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	A4. 3. Endpunkte A4. 3. 1. Überlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Die Überlebensrate lag bei 85% nach 9 Monaten, das ist ein hoher Wert. Die mediane Überlebenszeit wurde nach den Angaben im Dossier nicht erreicht. Aktualisierte Daten zur Überlebenszeit sind im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht aufgeführt, obwohl die ersten Patienten bereits vor mehr als 3 Jahren in die Studien aufgenommen wurden. Im indirekten Vergleich mit Daten der IMPRESS-Studie fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Osimertinib und Chemotherapie.	
	A4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Morbidität ist aufgrund der belastenden Symptomatik bei dem fortgeschrittenen Krankheitsbild ein besonders wichtiger Endpunkt bei Patienten mit NSCLC.	
	A4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit 9,7 Monaten berechnet. Es ist länger als in Studien mit ähnlichen Patientenkollektiven unter Chemotherapie.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	A4. 3. 2. 2. Remissionsrate / Symptomatik Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudien. Sie lag in AURApool bei 66,1 und damit um das 2-3Fache höher als unter Chemotherapie. Der Waterfall-Plot aus der Publikation im New England Journal of Medicine 2015 [3] zeigt das hohe Potenzial von Osimertinib. Abbildung 2: Veränderung der Zielläsion unter Therapie mit Osimertinib [3]  B EGFR T790M-Positive Legend: 20 mg (light orange), 40 mg (orange), 80 mg (dark orange), 160 mg (green), 240 mg (blue) Y-axis: Best Percentage Change from Baseline in Target-Lesion Size	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Symptomatik wurde mittels des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erfasst. Die Rücklaufquoten waren hoch. Im Vergleich zum Ausgangswert zeigte sich eine deutliche Verbesserung bei den Symptomen Husten, Dyspnoe und Schmerzen.	
	A4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4 traten bei 13% der Patienten auf. Keine Nebenwirkungen im Grad 3/4 trat bei mehr als 5% der Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (47%), Hautausschlag (Rash) (40%), Übelkeit (22%) und Appetitlosigkeit (21%). Nebenwirkungen führten bei 6% der Patienten zum Therapieabbruch. Im indirekten Vergleich liegt die Rate schwerer Nebenwirkungen niedriger als unter Therapie mit Erst- und Zweitgenerations-TKI wie Erlotinib oder Afatinib.	
	A4. 3. 2. 4. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. Bei 40-45% der Patienten verbesserte sich der globale Gesundheitszustand, bei 35-50% war er stabil, bei 10-20% verschlechterte er sich.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	B4. de novo oder nach Vortherapie mit cisplatinhaltiger Chemotherapie Das Dossier enthält Daten über je 2 Patienten mit Mutation T790M <i>de novo</i> oder nach cisplatinhaltiger Chemotherapie. Die Daten sind nicht ausreichend für eine Nutzenbewertung. Die Zahl der Patienten spiegelt die niedrige Inzidenz wider.	
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit erworbener Resistenz unter Therapie mit EGFR-TKI sind eingeschränkt. Standard bei Patienten in gutem Allgemeinzustand ist eine platinhaltige Chemotherapie. Osimertinib führte in zwei einarmigen Studien zu hohen Remissionsraten von 66% und einer medianen progressionsfreien Überlebenszeit von 9,7 Monaten, deutlich länger als in historischen Vergleichskohorten unter Chemotherapie. Eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens von Osimertinib wird auf der Basis der Studie AURA3 möglich sein. Die Rekrutierung von AURA3 wurde beendet, Ergebnisse der Auswertung liegen noch nicht vor. Für Patienten mit <i>de novo</i> Mutation T790M liegen nur Daten von 4 Patienten vor.	<u>1.a) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:</u> Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: In Ermangelung dessen, dass derzeit noch keine Ergebnisse aus der aktuell laufenden direkt vergleichenden Phase-III-Studie AURA3 verfügbar sind, legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation 1a Studien niedrigerer Evidenzstufe und darauf basierenden Analysen in Form von zwei historischen

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vergleichen gegen eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib vor. Ein historischer Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Phase-II-Zulassungsstudien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und den Patienten mit einer T790M-Mutation aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS. Der andere historische Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Studien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und Patienten aus den Chemotherapie-Armen mehrerer Studien. Gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care führt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich mit der Studie LUX-Lung 1 durch. <u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IM-</u>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>PRESS:</u> Im Gegensatz zu den Studien AURAex und AURA2 erfolgte die Chemotherapie in der Studie IMPRESS ausschließlich als Zweitlinientherapie nach EGFR-TKI-Vorbehandlung, da vorherige Chemo- bzw. systemische Therapien nicht erlaubt waren. Die Patienten wurden zwar unabhängig vom T790M-Mutationsstatus eingeschlossen, jedoch wurde die T790M-Mutation im Rahmen eines explorativen Studienziels untersucht, sodass 61 Patienten im Chemotherapie-Arm eine T790M-Mutation aufwiesen (46 %) und somit im Anwendungsgebiet von Osimertinib liegen. Auch wenn mit dem Anteil der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation die richtige Teilpopulation im Chemotherapie-Arm untersucht wurde, sind daraus lediglich jene Daten für den historischen Vergleich relevant, für die diese eine Chemotherapie-Option (Pemetrexed und Cisplatin) die am besten geeignete Therapieoption darstellt – und dies auch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nur für Patienten in der Zweitlinie. Die Patienten mussten für eine Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed geeignet sein, wobei sich jedoch in den Studienunterlagen keine Angaben dazu fanden, wann von einer Eignung für Cisplatin und Pemetrexed ausgegangen wurde. Um den Unterschieden zwischen den eingeschlossenen Studienpopulationen aus den verschiedenen Studien zu begegnen, adjustierte der pharmazeutische Unternehmer Störgrößen durch <i>post hoc</i> selektierte, in den Studien beobachtete Patientencharakteristika mittels „Propensity Score Matching“. Dadurch konnten jedoch relevante Anteile der Patientenzahlen beim Vergleich der Zweitlinie im Osimertinib-Arm (ca. 28 %) und im Vergleichsarm der IMPRESS-Studie (ca. 15 %) nicht berücksichtigt werden. Da ferner unklar ist, ob diese Selektion die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht verringert, wird durch diese Adjustierung der beobachteten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientencharakteristika nicht die Ergebnissicherheit einer randomisierten klinischen Studie (RCT) oder eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von RCT erreicht. Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai 2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht. Insgesamt ist die Ergebnissicherheit der Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS nach der Adjustierung so schwach, dass diese Daten für die Teilpopulation der Patienten mit einer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können. <u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit Patienten aus Chemotherapie-Armen mehrerer Studien:</u> Für einen weiteren historischen Vergleich gegen die Chemotherapie nach Maßgabe zieht der pharmazeutische Unternehmer Chemotherapie-Arme aus mehreren Studien heran: aus der RCT IMPRESS mit der Gesamtpopulation, d.h. ohne Berücksichtigung des T790M-Mutationsstatus, der RCT Halmos <i>et al.</i> 2015 und sieben retrospektiven Studien. In keiner der Studien wurde der T790M-Mutationsstatus berücksichtigt. Damit liegen die vom pharmazeutischen Un-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ternehmer eingeschlossenen Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebietes von Osimertinib. Es wurden keine Nachweise vorgelegt, dass die in den Studien gewonnenen Ergebnisse auf Basis der gemischten Population mit und ohne T790M-Mutation auf die Zielpopulation mit T790M-Mutation übertragbar sind. Zudem entspricht in den meisten der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war oder keine ausreichenden Angaben verfügbar waren, um klare Aussagen zur zulassungskonformen Anwendung treffen zu können. Schließlich lagen nur für einen Teil der Studien verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, mit Ausnahme der IMPRESS-Studie dabei nur zum Gesamtüberleben. Ungeachtet der fehlenden Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Osimertinib in der Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Hauptanalysen nicht statistisch signifikant. Der pharmazeutische Unternehmer führt zusätzlich Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener Modelle durch, die jedoch in keinem Fall Ergebnisse in einer Größenordnung aufzeigen, die sich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären ließen. Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus mehreren Chemotherapie-Armen für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und können für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care mit der Studie LUX-Lung 1:</u> Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) zieht der pharmazeutische Unternehmer den Kontrollarm (Placebo + BSC) der Studie LUX-Lung 1 heran. Die Studie wurde nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib durchgeführt, da nur für 25 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe (48 von 195 Patienten) Angaben zum EGFR-Mutationsstatus vorliegen, wobei nur bei 34 dieser 48 Patienten (71 %) eine aktivierende EGFR-Mutation nachweisbar war und von den 34 Patienten wiederum nur 4 dieser Patienten (11 %) eine T790M-Mutation aufwiesen. Insgesamt ist daher mit 4 von 195 Patienten aus der Placebo-Gruppe (2 %) nur ein sehr geringer Anteil der Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, wobei für diese aus der Studie LUX-Lung 1 keine

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen. Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Placebo-Arm der Studie LUX-Lung 1 für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI irrelevant und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. <u>1.b) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt:</u> Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Begründung: Für Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, wurden keine Daten vorgelegt. 2. <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation:</u> Für nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt die Daten von vier Patienten mit einer <i>de novo</i>-T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Ver-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, wobei auch nur zwei dieser vier Patienten nicht vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit <i>de novo</i>-T790M-Mutation vor. 3. <u>Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation:</u> Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer be-

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		schreibt die Daten von vier Patienten mit einer <i>de novo</i> -T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, wobei nur zwei dieser vier Patienten mit einer Platin-basierten Chemotherapie vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation vor.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2011 - 2012, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2015. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2016. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Jänni PA, Yang JC, Kim DW et al.: AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 372:1689-1699, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1411817
4. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW et al.: Rociletinib in *EGFR*-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 372:1700-1709, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1413654
5. Soria JC, Wu YL, Nagakawa K et al.: Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 16: 990-998, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00121-7

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

Datum	06.07.2016
Stellungnahme zu	<i>Osimertinib - 2016-01-03-D-219</i>
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß Fachinformation ist Osimertinib (Tagrisso®) zugelassen „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)“ (1). Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung begonnen bzw. durchlaufen. B-MS hat somit Arzneimittel im Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr und nimmt daher als betroffener pharmazeutischen Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Osimertinib (Tagrisso®) in der oben genannten Indikation teil.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 14, Seite 31	Anmerkung 1: Umgang mit bedingten Zulassungen („conditional approval“) und einarmigen Studien in der frühen Nutzenbewertung In beiden Anwendungsgebieten Kodierung A und Kodierung B liegen keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für Osimertinib vor. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht für den Nachweis des Zusatznutzens in Anwendungsgebiet A deshalb zwei einarmige Phase II-Studien (AURAex und AURA2) sowie deren aggregierte Auswertung (AURApool) hinsichtlich der Daten zu Osimertinib heran. In Anwendungsgebiet B zieht er eine einarmige Interventionsstudie der Phase I/II (AURA) heran, wobei hier nur die Dosisexpansions-Kohorte der Phase I relevant ist (2). Die angeführten Studien AURA, AURA2 sowie AURApool bilden die Grundlage der arzneimittelrechtlichen Zulassung von Osimertinib durch die European Medicines Agency (EMA). Die EMA stuft insbesondere die Daten zum Tumoransprechen als überlegen ein (1, 3). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verweist darauf, dass ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche über adäquate Brückenkomparatoren akzeptiert (Ausnahme:	<u>1.a) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:</u> Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: In Ermangelung dessen, dass derzeit noch keine Ergebnisse aus der aktuell laufenden direkt vergleichenden Phase-III-Studie AURA3 verfügbar sind, legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation 1a Studien niedrigerer Evidenzstufe und darauf basierenden Analysen in Form von zwei historischen Vergleichen gegen eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib vor. Ein historischer Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Phase-II-Zulassungsstudien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und den Patienten mit einer T790M-Mutation aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS. Der andere historische Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Studien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und Patienten aus den Chemotherapie-Armen mehrerer Studien. Gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care führt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich mit der Studie LUX-Lung 1 durch.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dramatische Effekte) werden (4). In der Konsequenz ist die Ableitung eines Zusatznutzens aus einarmigen Studien auf Basis dieser Kriterien damit kaum möglich. B-MS Position: Auf Grund ihres Zeitpunktes bezieht sich die frühe Nutzenbewertung auf die Evidenz aus den pivotalen Studien, die den Kriterien der Zulassungsbehörde genügen müssen. In der vorliegenden Nutzenbewertung zu Osimertinib zeigen sich die unterschiedlichen Anforderungen an die vorzulegenden Daten mit Hinblick auf Zulassung und frühe Nutzenbewertung. Im Zulassungsverfahren befand die EMA im European Public Assessment Report (EPAR) zu Osimertinib, die Datenlage für eine vollständige Zulassung als nicht ausreichend, jedoch vor dem Hintergrund einer lebensbedrohlichen Erkrankung mit hohem medizinischen Bedarf als relevant: „they are of sufficient relevance in the context of a life-threatening disease where an unmet medical need exists“. Die Bewertung von Osimertinib erfolgte im Zuge eines beschleunigten Verfahrens und führte vor oben dargestelltem Hintergrund zu einer bedingten Zulassung unter der Auflage, weitere klinische Daten aus der Phase III Studie AURA3 bis 30. Juni 2017 vorzulegen (3). Für beide Fragestellungen – die der Zulassung und die der frühen Nut-	<u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS:</u> Im Gegensatz zu den Studien AURAex und AURA2 erfolgte die Chemotherapie in der Studie IMPRESS ausschließlich als Zweitlinien-therapie nach EGFR-TKI-Vorbehandlung, da vorherige Chemo- bzw. systemische Therapien nicht erlaubt waren. Die Patienten wurden zwar unabhängig vom T790M-Mutationsstatus eingeschlossen, jedoch wurde die T790M-Mutation im Rahmen eines explorativen Studienziels untersucht, sodass 61 Patienten im Chemotherapie-Arm eine T790M-Mutation aufwiesen (46 %) und somit im Anwendungsgebiet von Osimertinib liegen. Auch wenn mit dem Anteil der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation die richtige Teilpopulation im Chemotherapie-Arm untersucht wurde, sind daraus lediglich jene Daten für den historischen Vergleich relevant, für die diese eine Chemotherapie-Option (Pemetrexed und Cisplatin) die am besten geeignete Therapieoption darstellt – und dies auch nur für Patienten in der Zweitlinie. Die Patienten mussten für eine Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed geeignet sein, wobei sich jedoch in den Studienunterlagen keine Angaben dazu fanden, wann von einer Eignung für Cisplatin und Pemetrexed ausgegangen wurde. Um den Unterschieden zwischen den eingeschlossenen Studienpopulationen aus den verschiedenen Studien zu begegnen, adjustierte der pharmazeutische Unternehmer Störgrößen durch <i>post hoc</i> selek-

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zenbewertung – ist die größtmögliche Evidenzbasis vorzulegen. Es muss jedoch eine Berücksichtigung der Besonderheit des jeweiligen Therapiegebietes erfolgen. Im vorliegenden Indikationsgebiet besteht ein hoher medizinischer Bedarf. Auf Grund dessen ist im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die geringe Datenbasis, welche der Hersteller einreicht als bestverfügbare Evidenz einzuordnen und gemäß der Forderung in § 35a Abs. 1 SGB V, § 5 Abs. 5, § 7 Abs. 2 AMNutzenV - Beachtung der internationalen Standards der Evidenzbasierten Medizin und somit Heranziehen der nächstbesten Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens - zu beachten (5,6). Die Auflage zur Nachreichung von Daten im Rahmen der bedingten Zulassung stellt auch für die frühe Nutzenbewertung in Form einer Befristung eine angemessene Option zur Validierung und Ergänzung der derzeit vorliegenden Ergebnisse dar. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit die Datenqualität durch eine differenzierte Bewertung in den Dimensionen Ergebnissicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens entsprechend zu würdigen und damit von einem kategorisch vergebenem, nicht nachgewiesenen Zusatznutzen abzusehen. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der vorliegenden Daten im Sinne der bestverfügbaren Evidenz sowie Befristung und Abstufung von Ergebnissicherheit und	tierte, in den Studien beobachtete Patientencharakteristika mittels „Propensity Score Matching“. Dadurch konnten jedoch relevante Anteile der Patientenzahlen beim Vergleich der Zweitlinie im Osimertinib-Arm (ca. 28 %) und im Vergleichsarm der IMPRESS-Studie (ca. 15 %) nicht berücksichtigt werden. Da ferner unklar ist, ob diese Selektion die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht verringert, wird durch diese Adjustierung der beobachteten Patientencharakteristika nicht die Ergebnissicherheit einer randomisierten klinischen Studie (RCT) oder eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von RCT erreicht. Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai 2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht. Insgesamt ist die Ergebnissicherheit der Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS nach der Adjustierung so schwach, dass diese Daten für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und für die vorliegende Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzenausmaß anstatt einer binären Bewertung.	nicht herangezogen werden können. <u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit Patienten aus Chemotherapie-Armen mehrerer Studien:</u> Für einen weiteren historischen Vergleich gegen die Chemotherapie nach Maßgabe zieht der pharmazeutische Unternehmer Chemotherapie-Arme aus mehreren Studien heran: aus der RCT IMPRESS mit der Gesamtpopulation, d.h. ohne Berücksichtigung des T790M-Mutationsstatus, der RCT Halmos <i>et al.</i> 2015 und sieben retrospektiven Studien. In keiner der Studien wurde der T790M-Mutationsstatus berücksichtigt. Damit liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebietes von Osimertinib. Es wurden keine Nachweise vorgelegt, dass die in den Studien gewonnenen Ergebnisse auf Basis der gemischten Population mit und ohne T790M-Mutation auf die Zielpopulation mit T790M-Mutation übertragbar sind. Zudem entspricht in den meisten der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war oder keine ausreichenden Angaben verfügbar waren, um klare Aussagen zur zulassungskonformen Anwendung treffen zu können. Schließlich lagen nur für einen Teil der Studien verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, mit Ausnahme der IMPRESS-

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Studie dabei nur zum Gesamtüberleben. Ungeachtet der fehlenden Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in der Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Hauptanalysen nicht statistisch signifikant. Der pharmazeutische Unternehmer führt zusätzlich Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener Modelle durch, die jedoch in keinem Fall Ergebnisse in einer Größenordnung aufzeigen, die sich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären ließen. Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus mehreren Chemotherapie-Armen für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und können für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. <u>Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care mit der Studie LUX-Lung 1:</u> Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) zieht der pharmazeutische Unternehmer den Kontrollarm (Placebo + BSC) der Studie LUX-Lung 1 heran. Die Studie wurde nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib durchgeführt, da nur für 25 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe (48 von 195 Patienten)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Angaben zum EGFR-Mutationsstatus vorliegen, wobei nur bei 34 dieser 48 Patienten (71 %) eine aktivierende EGFR-Mutation nachweisbar war und von den 34 Patienten wiederum nur 4 dieser Patienten (11 %) eine T790M-Mutation aufwiesen. Insgesamt ist daher mit 4 von 195 Patienten aus der Placebo-Gruppe (2 %) nur ein sehr geringer Anteil der Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, wobei für diese aus der Studie LUX-Lung 1 keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen. Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Placebo-Arm der Studie LUX-Lung 1 für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI irrelevant und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. <u>1.b) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt:</u> Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Begründung: Für Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, wurden keine Daten vorgelegt. 2. <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation:</u> Für nicht vorbehandelte Patienten mit einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt die Daten von vier Patienten mit einer <i>de novo</i>-T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, wobei auch nur zwei dieser vier Patienten nicht vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit <i>de novo</i>-T790M-Mutation vor.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		3. <u>Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation:</u> Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt die Daten von vier Patienten mit einer <i>de novo</i>-T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, wobei nur zwei dieser vier Patienten mit einer Platin-basierten Chemotherapie vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer <i>de novo</i> positiven T790M-Mutation vor.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG-Be-richt: Seite 19, Seite 30, Seite 39	Anmerkung 2: Nicht Berücksichtigung von Endpunkten (PFS, ORR) Die morbiditäts- und lebensqualitätsrelevanten Endpunkte PFS und objektive Ansprechrate werden vom IQWiG nicht als patientenrelevant und damit nicht als valide Surrogatendpunkte anerkannt. Für einige der vom pU genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz gemäß IQWiG demnach nicht unmittelbar. Weiterhin führt das IQWiG an, dass vom pU Ergebnisse zu mehreren Surrogatendpunkten zum Tumorprogress beschrieben werden, die jedoch ohne Validierung erfolgen (4). B-MS Position: Wir halten es für erforderlich, dass derartige Schlussfolgerungen – ob und unter welchen Bedingungen Endpunkte in der Onkologie als valide zu betrachten und daher für die Bewertung zu berücksichtigen sind – indikationsspezifisch und unter Einbeziehung von medizinischen Fachgesellschaften für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V erfolgen.	Diese Anmerkung wurde zur Kenntnis genommen, hatte jedoch aufgrund der zu Anmerkung 1 ausgeführten Erläuterungen keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weiterhin wird der oftmals geforderte Nachweis der Patientenrelevanz von PFS durch die vom pU zitierte, an deutschen Patienten durchgeführte Patientenpräferenzstudie – die zeigt, dass Progressionsfreiheit für betroffene Patienten durchaus von Relevanz ist – nachdrücklich bestätigt (7). B-MS bittet den G-BA – wie bereits in seinen Stellungnahmen zu weiteren onkologischen Indikationsgebieten, die Diskussion zu PFS als eigenständigen Endpunkt in Studien zu onkologischen Indikationen fortzusetzen. Dies erscheint nötig, damit ein transparenter und nachvollziehbarer Umgang mit methodischen Problemen, die durch die Spannungsfelder zwischen ethischen und/oder zulassungsrechtlichen Erfordernissen einerseits und den Anforderungen der Nutzenbewertung andererseits entstehen, geschaffen wird. Vorgeschlagene Änderung: Die patientenrelevanten Endpunkte PFS und objektive Ansprechrate sind geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Osimerti-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.	
Seite, 11, Seite 53	Anmerkung 3: Umgang mit sehr kleinen Subpopulationen Die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet A wird mit 1.038 (562-1.671) Patienten, im Anwendungsgebiet B für a) Patienten ohne vorangegangene Behandlung und einer de novo positiven T790M-Mutation mit 25 (10-51) und für b) mit platinbasierter Chemotherapie vorbehandelte Patienten und einer de novo positiven T790M-Mutation mit 16 (6-31) beziffert (2,4). Da bei Diagnose nur sehr wenige TKI-naive Patienten mit einem EGFR-mutations-positiven NSCLC eine detektierbare T790M-Mutation vorweisen (3), ist für diese Patientenpopulation keine im Rahmen der Nutzenbewertung verwertbare Evidenz erwartbar. B-MS Position: Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet B umfasst nur	Diese Anmerkung wurde zur Kenntnis genommen, hatte jedoch aufgrund der zu Anmerkung 1 ausgeführten Erläuterungen keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine kleine Anzahl von Patienten. Es ist deshalb zu diskutieren inwiefern die Bewertung mit gesonderten Anforderungen, bspw. analog der Anforderungen an ein Orphan Drug, erfolgen muss. Eine weitere Unterteilung der im Anwendungsgebiet B dargestellten schon kleinen Population führt aufgrund der geringen Power zu noch größerer Unsicherheit hinsichtlich des Effektes. Eine geeignete Basis für statistisch valide Aussagen ist dann nicht gegeben und erfüllt nicht die Anforderungen an die frühe Nutzenbewertung. Vorgeschlagene Änderung: B-MS bittet den G-BA die Besonderheit des Anwendungsgebietes zu Berücksichtigen und von einer weiteren Unterteilung bei bereits sehr kleinen Patientenpopulationen abzusehen.	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Tagrisso® 40 mg Filmtabletten, Tagrisso® 80 mg Filmtabletten. 2016
2. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Osimertinib (TAGRISSO®): AstraZeneca GmbH: Modul 1: Zusammenfassung der Aussagen im Dossier. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/224/#tab/dossier> Zugriff am: 30.06.2016
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: TAGRISSO. International non-proprietary name: OSIMERTINIB. Procedure No. EMEA/H/C/004124/0000 vom 17. Dezember 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004124/WC500202024.pdf Zugriff am: 30.06.2016
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 402. Osimertinib (Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 10.06.2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1409/A16-14_Osimertinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf Zugriff am 30.06.2016
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 30.05.2016 | 1254. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/inhalts_bersicht.html Zugriff am 30.06.2016
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 27.3.2014 | 261. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/> Zugriff am 30.06.2016
7. Mühlbacher, Axel C.; Bethge, Susanne. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. The European Journal of Health Economics, 2015, 16. Jg., Nr. 6, S. 657-670.

5.6 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	05. Juli 2016
Stellungnahme zu	Osimertinib – Tagrisso® (Lungenkarzinom)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.06.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso®). Darin bewertet das IQWiG Osimertinib hinsichtlich der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) (AstraZeneca, 2016). Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass für alle bewerteten Populationen ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von • epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, <i>epidermal growth factor receptor</i>)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen; • lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet erhalten (Europäische Kommission, 2016).	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Osimertinib.	
1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Osimertinib einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen. Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung - wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird - wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, das eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.	Hierzu wird unter Punkt 3 geantwortet.
2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich. Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz hinsichtlich der	Hierzu wird unter Punkt 3 geantwortet.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
potentiellen Interessenkonflikte bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der vollständigen Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	
3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert. Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben auch auf diese Fragen Stellung zu beziehen, wäre einer Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.	Die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien werden in Form der Zusammenfassenden Dokumentation möglichst zeitnah nach der Beschlussfassung zur Verfügung gestellt, wobei der G-BA die einzelnen Aspekte in den jeweiligen Stellungnahmen nach der Beschlussfassung prüft und beantwortet.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

- [1] AstraZeneca. 2016. Fachinformation Tagrisso®. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 04.07.2016].
- [2] Europäische Kommission. 2016. Giotrif - Summary of Product Characteristics. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf [Aufgerufen am 20.06.2016].

5.7 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	30.06.2016
Stellungnahme zu	Osimertinib (Tagrisso®), <i>Stellungnahme</i> - Osimertinib - 2016-03-15-D-219
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 <i>Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.06.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Osimertinib (Tagrisso®) [1]. Das IQWiG gibt auf Seite 14 seines Berichts zu Osimertinib an, „dass ein Großteil der Daten aus den Studien des pU für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind“ [1]. Aus der Sicht von Lilly wäre es hilfreich, eine Einordnung der für Osimertinib derzeit verfügbaren Studienergebnisse im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard durchzuführen, um einen Einblick in die klinische Relevanz dieser Ergebnisse zu ermöglichen. Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Pemetrexed (Alimta®) [2] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Osimertinib (Tagrisso®).	
Eine vollständige, inhaltliche Prüfung des Dossiers sollte durch das IQWiG vorgenommen werden Lilly ist der Auffassung, dass die gesamte im Dossier vorgelegte Evidenz eines neuen Arzneimittels durch das IQWiG vollständig inhaltlich geprüft werden sollte. So erscheint es sinnvoll, anhand des Dossiers zu Osimertinib auch eine weitergehende inhaltliche Bewertung der vom pU vorgelegten historischen Vergleiche durchzuführen. Dieser vollständigen Analyse kommt insbesondere deswegen große Bedeutung zu, da eine der wichtigsten Aufgaben des IQWiG darin be-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
steht, durch umfassende Analysen aller zur Verfügung stehenden Daten, Ärzten eine Hilfestellung für ihre Therapieentscheidung anzubieten. Dies sollte nach Auffassung von Lilly durch eine vollumfängliche Würdigung der zur Verfügung stehenden Daten inklusive Studiendesign und Ergebnissen der jeweiligen Endpunkte geschehen. - Der pU legt für Osimertinib historische Vergleiche vor. Aus Sicht des IQWiG seien „Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (sogenannter dramatischer Effekte) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich“. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es sich hier um eine sehr spezielle Patientenpopulation handelt, die aufgrund der Seltenheit der zugrundeliegenden Biomarker und aufgrund von fehlenden Therapieoptionen mit adäquater Wirksamkeit einer besonderen Beachtung bedarf. Zudem ist hier fraglich, ob insbesondere angesichts der speziellen Patientenpopulation nicht bereits geringere Effekte einen Hinweis auf die Wirksamkeit von Osimertinib geben könnten. - Die vom pU dargelegten Studien zur Vergleichstherapie liegen nicht im zu bewertenden Anwendungsgebiet, da der T790M-Mutationsstatus nicht berücksichtigt wurde. Dieser wurde jedoch in zwei einarmigen prospektiven Studien (AURAex und AURA2) berücksichtigt. - Diese Daten können jedoch Informationen und Hilfestellung für die konkrete Therapieentscheidung von Onkologen enthalten. - Aus diesem Grund wäre es wünschenswert, wenn das IQWiG alle verfügbaren Daten berücksichtigt und in die Interpretation einfließen lässt.	Erster Spiegelstrich: Um den Unterschieden zwischen den eingeschlossenen Studienpopulationen aus den verschiedenen Studien zu begegnen, adjustierte der pharmazeutische Unternehmer Störgrößen durch <i>post hoc</i> selektierte, in den Studien beobachtete Patientencharakteristika mittels „Propensity Score Matching“. Dadurch konnten jedoch relevante Anteile der Patientenzahlen beim Vergleich der Zweitlinie im Osimertinib-Arm (ca. 28 %) und im Vergleichsarm der IMPRESS-Studie (ca. 15 %) nicht berücksichtigt werden. Da ferner unklar ist, ob diese Selektion die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht verringert, wird durch diese Adjustierung der beobachteten Patientencharakteristika nicht die Ergebnissicherheit einer randomisierten klinischen Studie (RCT) oder eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von RCT erreicht. Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai 2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht. Zweiter Spiegelstrich: Teilpopulation 1a (Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tyrosinkinase-Inhibitor): In Ermangelung dessen, dass derzeit noch keine Ergebnisse aus der aktuell laufenden direkt vergleichenden Phase-III-Studie AURA3 verfügbar sind, legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation 1a Studien niedrigerer Evidenzstufe und darauf basierenden Analysen in Form von zwei historischen Vergleichen gegen eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib vor. Ein historischer Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Phase-II-Zulassungsstudien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und den Patienten mit einer T790M-Mutation aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS. Der andere historische Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Studien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und Patienten aus den Chemotherapie-Armen mehrerer Studien. Gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care führt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich mit der Studie LUX-Lung 1 durch. Zur <i>zweckmäßigen Vergleichstherapie</i> Best Supportive Care (BSC) zieht der pharmazeutische Unternehmer den Kontrollarm (Placebo + BSC) der <i>Studie LUX-Lung 1</i> heran. Die Studie wurde nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib durchgeführt, da nur für 25 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe (48 von 195 Patienten) Angaben zum EGFR-Mutationsstatus vorliegen, wobei nur bei 34 dieser 48 Patienten (71 %) eine aktivierende EGFR-Mutation nachweisbar war und von den 34 Patienten wiederum nur 4 dieser Patienten (11 %) eine T790M-Mutation aufwiesen. <i>Insgesamt ist daher mit 4 von 195 Patienten aus der Placebo-Gruppe (2 %) nur ein sehr geringer Anteil der Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, wobei für diese aus der Studie LUX-Lung 1 keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.</i> Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mutation-positiven Patienten aus dem Placebo-Arm der Studie LUX-Lung 1 für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI irrelevant und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Osimertinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 402 (A16-14). 2016. ISSN: 1864-2500
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta® Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. November 2015.

5.8 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	6. Juli 2016
Stellungnahme zu	Osimertinib/Tagrisso®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	Anmerkung: Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Osimertinib beauftragt. Der Zusatznutzen ist gegenüber der ZVT bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) zu belegen. Der pU führt seine Argumentation zum Zusatznutzen auf Basis der vom G-BA geforderten besten verfügbaren Evidenz durch. Er hat dazu zwei einarmige Studien (AURA, AURA2) in die Nutzenbewertung eingeschlossen und führt Vergleiche gegenüber historischen Kontrollen durch. Zudem wurde ein adjustierter Vergleich unter Verwendung eines Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt. Hierbei wurden die Ergebnisse der einarmigen Studien einem Studienarm der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IMPRESS gegenübergestellt. Strukturelle Unterschiede von Patientencharakteristika (z.B. Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere) zwischen Behandlungsgruppen können zu einer Verzerrung führen, d.h. der gemessene Effekt kann nicht mehr alleine auf die Behandlung zurückgeführt werden. Dies ist insbesondere in nicht randomisierten Studien der Fall sowie bei der Gegenüberstellung von Behandlungsgruppen unterschiedli-	Um den Unterschieden zwischen den eingeschlossenen Studienpopulationen aus den verschiedenen Studien zu begegnen, adjustierte der pharmazeutische Unternehmer Störgrößen durch <i>post hoc</i> selektierte, in den Studien beobachtete Patientencharakteristika mittels „Propensity Score Matching“. Dadurch konnten jedoch relevante Anteile der Patientenzahlen beim Vergleich der Zweitlinie im Osimertinib-Arm (ca. 28 %) und im Vergleichsarm der IMPRESS-Studie (ca. 15 %) nicht berücksichtigt werden. Da ferner unklar ist, ob diese Selektion die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht verringert, wird durch diese Adjustierung der beobachteten Patientencharakteristika nicht die Ergebnissicherheit einer randomisierten klinischen Studie (RCT) oder eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von RCT erreicht. Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai 2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> cher Studien. Ziel einer Analyse mittels PSM ist es, einer solchen Verzerrung entgegen zu wirken. Hierbei werden zunächst alle Charakteristika identifiziert, die einen Einfluss auf die Zielvariable haben könnten (Confounder), dann wird mittels logistischer Regression der Einfluss eines jeden Confounders auf die Zielvariable bestimmt. Anschließend wird für jeden Patienten entsprechend seiner individuellen Confounder ein Propensity Score bestimmt. Darüber werden in einem quasi-experimentellen Studiendesign zwei Behandlungsarme mit ausbalancierten Confoundern generiert. Eine solche Adjustierung unter Verwendung des PSM ermöglicht es, Patienten aus Studien entsprechend ähnlichen Patienten aus einer anderen Datenquelle gegenüber zu stellen. Durch die ausgeglichene Verteilung der bekannten Eigenschaften zwischen den Behandlungsgruppen wird die mögliche Verzerrung durch unbekannte Faktoren minimiert. (Hadley 2010; Kurth 2006) Gemäß IQWiG wird bei indirekten Vergleichen ohne Brückenkomparator ein dramatischer Effekt gefordert, der ausreichend groß ist, um nicht durch Verzerrungen bedingt zu sein. Neben dem historischen Vergleich wird in der Nutzenbewertung von Osimertinib auch eine unterschiedliche Operationalisierung der Endpunkterhebung kritisiert. Auf dieser Basis erkennt das IQWiG die Ergebnisse zu Osimertinib nicht an.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
	Vorgeschlagene Änderung: Durch die Adjustierung mittels Propensity Score Matching wurde die Verzerrung, die durch den Vergleich unterschiedlicher Behandlungsgruppen entstehen kann, minimiert. Die Reduzierung des Potentials an Verzerrungen rechtfertigt eine Anerkennung der Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens.	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1) Hadley, J., Yabroff, K. R., Barrett, M. J., Penson, D. F., Saigal, C. S., Potosky, A. L. Comparative Effectiveness of Prostate Cancer Treatments: Evaluating Statistical Adjustments for Confounding in Observational Data. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1780–1793
- 2) Kurth, T., Walker, A. M., Glynn, R. J., Chan, K. A., Gaziano, J. M., Berger, K., Robins, J. M. Results of Multivariable Logistic Regression, Propensity Matching, Propensity Adjustment, and Propensity-based Weighting under Conditions of Nonuniform Effect. *Am J Epidemiol* 2006;163:262–270

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Osimertinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. Juli 2016
von 10.00 Uhr bis 11.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Andersohn
Frau Dr. Glowik
Herr Lützelberger
Frau Zimmermann

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

Frau Dr. Aßmann
Herr Dr. Henschel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG aA:**

Frau Männlein

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

Herr Gravinghoff
Herr Schneider-Fresenius

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

Herr Dr. Künzel
Frau Dr. Ziegler

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

Frau Prof. Dr. Lüftner
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.:**

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller(vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss, hier namentlich im Unterausschuss Arzneimittel. Es geht um ein frühes Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V für Tagrisso, ein sehr frühes Nutzenbewertungsverfahren, weil wir ja hier auch eine sehr frühe Zulassung haben. Basis der heutigen Anhörung im mündlichen Stellungnahmeverfahren ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Juni 2016, die Sie kennen.

Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben zum einen AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen, dann die DGHO, dann die AIO, dann Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Lilly und Roche sowie der vfa. Die Stellungnahmen werden wir heute, soweit das notwendig ist, diskutieren.

Einer der wesentlichen Punkte, die vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst gegen die Dossierbewertung des IQWiG ins Feld geführt werden, ist, dass das IQWiG generell die indirekten Vergleiche ohne Brückenkompator abgelehnt hat. Hier wird vorgetragen, dies sei nicht nachvollziehbar, da damit die bestverfügbare Evidenz ignoriert werde und das Vorgehen im Widerspruch zu dem der Zulassungsbehörden stehe. Dann wird das Nichtheranziehen der nicht-adjustierten historischen Vergleiche kritisiert. Diese nicht-adjustierten Vergleiche stellen nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers die bestmögliche Annäherung an das Anwendungsgebiet dar. Des Weiteren wird kritisiert, dass das IQWiG die zVT als nicht adäquat umgesetzt angesehen hat. Dann wird des Weiteren noch – ich bringe jetzt wirklich nur die wesentlichen Punkte – bei den Endpunkten die Nichtberücksichtigung von PFS und ORR kritisiert, weil beide vom pharmazeutischen Unternehmer als patientenrelevante Endpunkte zum Tumorprogress angesehen werden. Wir müssten uns mit diesen Fragestellungen befassen; das werden Sie sicherlich tun.

Des Weiteren sollten wir erörtern, welche Therapiemöglichkeiten für die betroffene Patientengruppe generell bestehen. Dann ist für uns auch mit Blick auf eine mögliche Befristung Folgendes sehr wichtig: Wann ist mit kontrollierten Daten aus der Phase-III-Studie zu rechnen? Interessant ist auch die Frage: Wie verlässlich ist die objektive Ansprechrates hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Patienten? Das sind nur zwei, drei Fragestellungen, über die wir hier sprechen sollten.

Ich muss aber zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für AstraZeneca sind Herr Dr. Andersohn, dann Frau Dr. Glowik, dann Herr Lützelberger und Frau Zimmermann gemeldet. Für Boehringer sind Frau Dr. Aßmann und Herr Dr. Henschel gemeldet. Für BMS ist Frau Männlein gemeldet. Für die AIO ist Herr Professor Dr. Griesinger gemeldet, dann für die DGHO Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann. Für Lilly Deutschland sind Herr Gravinghoff und Herr Schneider-Fresenius gemeldet, dann für Roche Pharma AG Herr Dr. Künzel und Frau Dr. Ziegler. Für den vfa sind wieder Herr Rasch und Herr Werner anwesend. Ist noch jemand da, den ich nicht aufgerufen habe? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir das für das Protokoll festgestellt.

Wie üblich gebe ich den Hinweis zum Verfahren; Sie alle kennen es schon: Wir führen wieder stenografisches Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bitte bei jeder Wortmeldung das Mikrofon und nennen Sie das entsendende Unternehmen oder die Institution bzw. die Fachgesellschaft, bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich würde jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch einmal die wesentlichen Punkte darzustellen, bezogen auf die Dossierbewertung. Wer macht das? – Herr Lützelberger. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Prof. Hecken, für die Begrüßung. – Verstehen Sie mich gut?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir verstehen Sie, ja.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Gerne würde ich ein paar einleitende Ausführungen machen, aber zunächst noch ganz kurz etwas zu unserem Team sagen, wer hier mit uns gekommen ist. An meiner rechten Seite haben wir Frau Dr. Glowik aus der Medical Benefit Assessment-Abteilung und Frau Zimmermann von Market Access, die sich beide sehr gut in unserem Dossier auskennen. Zu meiner Linken haben wir Herrn Andersohn, der uns in Fragen der Statistik unterstützt. Ich selber bin im Bereich Pricing & Market Access tätig.

Meine Damen und Herren, die moderne Onkologie wird zunehmend von neuartigen molekulargenetischen Erkenntnissen und Methoden geprägt. Das Arzneimittel, das heute hier Gegenstand der Diskussion sein wird, Osimertinib, das sehr spezifisch wirkt, ist meines Erachtens ein sehr schönes Beispiel für diese Forschungsbemühungen. Wir sprechen heute über sehr schwer kranke Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs. Hier konnten dank der Einführung von Tyrosinkinasehemmern in den letzten Jahren sicherlich bedeutsame Fortschritte bei einigen Genotypen von Patienten erzielt werden. Allerdings sehen wir auch hier nur ein medianes progressionsfreies Überleben zwischen neun und 14 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben beträgt zwischen ein- und zweieinhalb Jahre. Das heißt, hier besteht immer noch ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten und auch an ergänzenden Therapien.

Ein wesentlicher Grund für das Fortschreiten der Erkrankung ist die Entwicklung von Tumorresistenzen, die sich unter der Behandlung mit Tyrosinkinasehemmern ausbilden und deshalb zum Progress führen. Wir wissen für die aktivierenden EGFR-Mutationen, um die es hier heute auch geht, dass in circa 50 bis 60 Prozent der Fälle diese Resistenzen auf eine ganz bestimmte Mutation zurückzuführen sind, nämlich die T790M-Mutation. In deren Folge können herkömmliche Tyrosinkinasehemmer nicht mehr an den Rezeptor binden und verlieren ihre Wirksamkeit.

Hier kommt jetzt Osimertinib ins Spiel, ist ein neuartiger, irreversibel bindender Tyrosinkinasehemmer, der erstmals ganz spezifisch gegen Tumorzellen wirkt, die aufgrund einer solchen T790M-Mutation verändert sind. Damit wird es jetzt also möglich, Patienten, welche unter einer Tyrosinkinasehemmer-Behandlung einen Progress entwickelt haben, eine erstmals hochwirksame und verträgliche Anschlussbehandlung anzubieten, die sowohl Hoffnung auf ein längeres Leben macht als auch die Krankheitssymptome mildert, ganz abgesehen davon, dass auch die ungeliebte Chemotherapie nach hinten verschoben werden kann.

Dies soll anhand einiger Zahlen noch einmal ganz konkret dargelegt werden: Wir sprechen hier zunächst über eine sehr hohe Ansprechrate von 66 Prozent. Das heißt, bei zwei Drittel der Patienten schrumpft der Tumor. Das ist durchaus eine besondere Zahl, wenn man weiß, dass in dieser Zielpopulation unter der platinhaltigen Chemotherapie bislang Ansprechraten von lediglich 10 bis 35 Prozent zu erwarten waren. Rechnet man zudem bei Osimertinib diejenigen Patienten hinzu, bei denen sich die Krankheit stabilisiert hat bzw. stabil geblieben ist,

dann sprechen wir hier von einer Krankheitskontrollrate von 91 Prozent sowie davon, dass nach einem Jahr noch immer knapp die Hälfte der Patienten progressionsfrei und am Leben ist, und wir reden vor allem davon, dass auch nach einem Jahr noch 80 Prozent der Patienten am Leben sind.

Wichtig ist Folgendes, und darauf kommen wir später vielleicht auch noch einmal zurück: Wir haben mit unseren jüngsten Datenschnitten, die wir zusammen mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben, erstmals jetzt auch einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur Chemotherapie gesehen. Außerdem sprechen wir über eine Symptomlinderung. Bei 80 Prozent der Patienten werden bereits nach sechs Wochen eintretende Symptomverbesserungen berichtet, bezogen auf Atemnot, Schmerzen in der Brust und Husten. Dies schlägt auch auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch, die sich ebenfalls verbessert oder zumindest stabil geblieben ist, und dies kontinuierlich über einen langen Zeitraum, über mehr als ein Jahr. Dabei hat sich Osimertinib als eine vergleichsweise gut verträgliche Behandlung erwiesen.

Die Zulassungsbehörden haben den potenziellen Nutzen dieser neuen Therapie frühzeitig gewürdigt, indem beispielsweise die amerikanische Zulassungsbehörde, die FDA, einen Breakthrough-Status erteilt hat. Die EMA hat eine beschleunigte Zulassung auf den Weg gebracht. Mittlerweile haben wir Zulassungen praktisch auf der ganzen Welt, in Europa, den USA, in Japan, Kanada, der Schweiz, Israel, Mexiko usw.

Wichtig ist, dass die EMA hier – das ist sicherlich das Besondere an diesem Verfahren heute – eine Zulassung bereits auf Basis einarmiger Phase-I- und Phase-II-Studien erteilt hat. Sie begründete dies in erster Linie mit drei Aspekten: erstens mit der schlechten Prognose dieser Patienten, zweitens mit dem erheblich besseren und länger andauernden Tumoranprechen unter Osimertinib, was bisher bei diesen Patienten so nicht gesehen wurde, und drittens mit der Konsistenz der Ergebnisse über die verschiedenen Studien hinweg. Wir haben es hier mit einer bedingten Zulassung mit der Auflage zu tun, dass bis zum 30. Juni 2017 die Ergebnisse der AURA3-Studie vorzulegen sind. Dies ist eine randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III, in der Osimertinib mit einer platinhaltigen Chemotherapie bei Patienten nach Progress unter Tyrosinkinasehemmer-Behandlung verglichen wird. Das ist diejenige Studie, hinsichtlich derer Sie vielleicht in den letzten Tagen aus der Presse selbst entnommen haben, dass der primäre Studienendpunkt erreicht wurde, das heißt, ein klinisch bedeutsames verlängertes progressionsfreies Überleben. Diese Daten liegen uns allerdings noch nicht vor; das volle Datenpaket wird noch ausgewertet, sodass die jetzige Nutzenbewertung auf Basis der Ihnen vorliegenden Daten aus den einarmigen Studien erfolgen muss.

Wir haben uns bemüht, im Nutzendossier und auch in der schriftlichen Stellungnahme, die wir jetzt noch eingereicht haben, diese uns zur Verfügung stehenden Daten einerseits möglichst aktuell, ausführlich und transparent aufzuarbeiten und sie andererseits auch mittels zusätzlicher Analysen besser einordnen zu helfen. Dazu zählen insbesondere die von Ihnen angesprochenen historischen Vergleiche; dazu kommen wir sicherlich später auch noch. Einer dieser Vergleiche ist ein adjustierter Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten in exakt der richtigen Zulassungspopulation. Dazu zählen aber auch weitere Analysen, beispielsweise eine Assoziationsanalyse im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben auf Basis der AURA-Daten. Hier sehen wir bei progredienten Patienten ein zwölfmal höheres Risiko zu versterben. Das hilft sicherlich auch noch einmal, die Relevanz der Aussagekraft der progressions-assoziierten Endpunkte in den AURA-Studien zu interpretieren.

Meine Damen und Herren, wir sind davon überzeugt, dass wir die bestverfügbare Evidenz vorgelegt haben. Sie zeigt über sämtliche Studien und die zusätzlichen Analysen hinweg aus unserer Sicht ein konsistentes Bild eines starken und robusten Effektes von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Unsere historischen Vergleiche bestätigen letztlich auch das, was bereits die Zulassungsbehörde im EPAR qualitativ und semiquantitativ diskutiert; denn auch sie hat ja implizit einen Vergleich mit den bisher vorhandenen Therapiemöglichkeiten vorgenommen. So haben wir also hier mit Osimertinib eine hochwirksame, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bessere, progressionsverzögernde, symptomlindernde und lebensverlängernde Therapie. Das Verträglichkeitsprofil ist, wie ich schon sagte, akzeptabel und unauffällig. Insbesondere zeigen die Daten auch, dass Osimertinib besser verträglich als eine Chemotherapie ist, insbesondere mit Bezug auf schwere Nebenwirkungen. Deshalb plädieren wir insgesamt für einen deutlichen Zusatznutzen.

Vielleicht zum Abschluss noch ein paar Worte zu unserer schriftlichen Stellungnahme, die wir in erster Linie dazu genutzt haben, neue Daten, aktualisierte Daten einzubringen. Wir haben jetzt längere Beobachtungszeiten, sodass wir alles noch einmal aktualisiert haben, insbesondere natürlich auch die historischen Vergleiche. Wie ich es vorhin schon andeutete, sehen wir jetzt zum ersten Mal – das ist neu im Vergleich zu dem Dossier – einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur Chemotherapie.

Wir haben natürlich auch zu verschiedenen Punkten des IQWiG-Berichtes Stellung genommen. Insbesondere haben wir noch einmal zusätzliche Sensitivitätsanalysen eingereicht, um die Aussagekraft und die Robustheit unserer historischen Vergleiche zu belegen. Deshalb widersprechen wir auch entschieden der These des IQWiG, wonach die gezeigten Effekte – Zitat IQWiG – „allein auf systematischer Verzerrung beruhen“ könnten. Das sehen wir nicht so. Die hier vorgelegten historischen Vergleiche stellen vielmehr die bestmögliche Evidenz dar; sie liefern konsistente und auch medizinisch und pharmakologisch plausible Ergebnisse.

Schließlich noch ein paar Worte zu den *de-novo*-Mutationen. Hierbei sprechen wir über eine ganz kleine Patientengruppe, die auch Bestandteil des zugelassenen Anwendungsgebietes ist. Das sind Patienten, bei denen die besagte T790M-Mutation auch ohne vorherige Behandlung mit einem Tyrosinkinasehemmer nachgewiesen ist. Hier darf Osimertinib dann eingesetzt werden, zumal bisherige Tyrosinkinasehemmer nicht oder nicht nennenswert wirken können.

Hierzu sei aus unserer Sicht angemerkt: Das ist eine Zulassung, die auf Initiative der Zulassungsbehörde selbst erfolgte. Die Behörde hat das zum einen – das kann man auch sehr gut im EPAR nachlesen – damit begründet, dass weder Chemotherapie noch andere Tyrosinkinasehemmer bei diesen Patienten eine halbwegs optimale Therapie darstellen. Die EMA hat zusätzlich mit dem sehr plausiblen Wirkmechanismus von Osimertinib argumentiert, der ja sehr spezifisch ist; sie spricht von einer Übertragbarkeit der vorliegenden Daten auch auf diese *de-novo*-Patienten. Sie hat auch berücksichtigt, dass dies sehr selten vorkommende Patienten seien, sodass es sicherlich nicht leicht werden werde, hierzu innerhalb kurzer Zeit systematische Daten zu generieren. Wir haben im Dossier die wenigen Daten, die wir zu diesen Patienten haben, minutiös aufbereitet und dies jetzt mit der schriftlichen Stellungnahme auch noch einmal aktualisiert. Ansonsten verweisen wir hier auf die Argumentation der Zulassungsbehörde EMA. Wie gesagt, wir sprechen da über eine sehr kleine Gruppe von Patienten, 1 bis 2 Prozent der Zulassungspopulation.

Das soll es jetzt als Einleitung erst einmal gewesen sein. Ich hoffe, dass wir hinreichend vorbereitet sind, um Ihnen auf Ihre Fragen Rede und Antwort stehen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ob die Vorbereitung hinreichend war, können wir in einer Stunde sagen.

Meine erste Frage geht an die DGHO und an die AIO. Sie haben sich sehr differenziert geäußert, haben in der Teilpopulation 1, bei den EGFR-TKI-vorbehandelten Patienten, zwar gesagt, dass in zwei einarmigen Studien hohe Remissionsraten von 66 Prozent und eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 9,7 Monaten gezeigt wurden, die deutlich länger als die der historischen Vergleichskohorten unter Chemotherapie seien. Aber Sie sehen beide, dass eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens von Tagrisso erst auf der Basis der Studie AURA3 möglich sei, und weisen dann darauf hin, dass Rekrutierung, beendetete Auswertung etc. pp. eben derzeit im Fluss seien.

Da würde mich interessieren, welche Konsequenzen dies aus Ihrer Sicht für die jetzt anstehende Nutzenbewertung bedeutet. Bei den Teilpopulationen 2 und 3, also bei den *de-novo*-Patienten – das sehen Sie ja auch; das hat der pharmazeutische Unternehmer ja auch angedeutet –, sehen Sie eben keine ausreichende Datenlage für eine Nutzenbewertung, verweisen aber eben dann auch auf die niedrige Inzidenz, die sich aus den Patientenzahlen ergibt. Für mich und für uns ist die spannende Frage: Wie ordnen Sie in der Teilpopulation 1 die bestehende Datenlage, die ersten Ergebnisse aus diesen indirekten Vergleichen und aus den einarmigen Studien, ein? Was wäre aus Ihrer Sicht ein möglicherweise zu ziehendes Fazit? – Wer möchte? – Herr Professor Wörmann vielleicht als Erster.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die ausführliche Frage. – Wir sehen Osimertinib als Innovation. Ich sage dies auch vor dem Hintergrund der Diskussion beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom über Crizotinib/Ceritinib, bei denen es in chemischer Hinsicht im Grunde genommen wenig Unterschiede gab.

Osimertinib ist etwas anderes. Eine Remissionsrate von zwei Dritteln bei komplett resistenten oder fast komplett resistenten Patienten mit dieser 790M-Mutation ist viel. Das würde ich erst einmal so stehen lassen. Das ist eine hoch wirksame Substanz, und wir sehen sie wie ähnliche Substanzen, die damals EGFR überhaupt anzielten. Dazu hatten wir hier zuletzt Blinatumomab. Das ist eine deutliche Erweiterung dessen, was wir bisher hatten.

Wir haben von uns aus durchaus hoch geschätzt, dass man den Versuch gemacht hat, eine Population mit Chemotherapie behandelter Patienten zu identifizieren, um überhaupt einmal einen Vergleich zu ziehen und zu schauen: Sind wir im luftleeren Raum, oder sind wir einigermaßen im plausiblen Raum? Die IMPRESS-Studie ist vernünftig im *Lancet Oncology* publiziert; das ist Peer Review. Die Daten halten wir für valide. Immer jedoch haben historische und indirekte Vergleiche einen Nachteil. Deswegen fanden wir es hier in der AURA3-Studie auch wichtig – es haben ja auch deutsche Zentren teilgenommen –, dass man eine randomisierte Studie macht. Wenn das alles so entschieden gewesen wäre, hätte keine Ethikkommission mehr einer Phase-III-Studie zustimmen dürfen. Man hat dieser Phase-III-Studie zugestimmt. Insofern ist das beides für uns nebeneinanderstehend. Wir halten es für valide, aber wir fanden es auch wichtig, die Phase-III-Studie zu machen.

Wie die Zeiten heute so sind, sind die zuvor erwähnten Daten über die AURA3-Studie zuerst im *Wall Street Journal* publiziert worden; so läuft das heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ja auch ein wichtiges Fachorgan. *Wall Street Journal* ist schon gut, nicht? Der Patient steht im Mittelpunkt, die Aktienkurse auch.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Obwohl ich nicht sicher bin, ob der Peer-Review im *Wall Street Journal* schlechter als in manchen anderen Journalen stattfindet. Ich glaube schon, dass dort zumindest Recherchen stattfinden.

In dieser Studie AURA3 war progressionsfreies Überleben der Endpunkt, nicht Overall Survival. Insofern können wir die Daten erst einmal nur wirklich genau so nehmen, wie sie dort publiziert und ins Deutsche übersetzt worden waren – wir haben die Daten nicht vorliegen; ich denke, es wird mindestens ein Jahr dauern –, weil für uns höchst relevant ist, zu schauen: Ist dieser Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens wirklich ein klinisch relevanter Vorteil? Hat es einen Einfluss auf die Symptomatik, und hat es potenziellen Einfluss auf das Gesamtüberleben? Wir haben uns also mit der Frage zu befassen: Ist es gut, am Anfang zu behandeln, oder ist es gut, später zu behandeln?

Was uns für Osimertinib einnimmt – deswegen haben wir uns in der Stellungnahme grundsätzlich positiv geäußert –, ist das Faktum, dass es schon in den vernünftig erhobenen Daten zur Symptomatik eindeutig einen Gewinn für die Patienten gibt, was Husten und krankheitsbezogene Symptome angeht. Dazu kommt natürlich auch das, was wir hier schon oft diskutiert haben: Für uns ist eine platinhaltige Therapie für Patienten eine hohe Belastung, und das nicht zu geben, ist für uns in der Regel ein Gewinn, auch wenn das in einer Phase-III-Studie bisher nicht belegt ist. Deshalb waren wir eigentlich zu folgender Einschätzung gekommen, auch im Rahmen dessen, wie wir sonst diese Bewertung machen: Wir halten das für eine Innovation. Wir sehen einen Vorteil. Wir sehen auf jeden Fall einen Grund für eine recht kurzfristige Befristung. Wir sehen aber hier einen positiven Effekt der Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sieht das AIO ähnlich? – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich würde vielleicht von meiner Seite aus folgendes Statement abgeben: Ich glaube, wir haben hier eine wirkliche Innovation im Sinne einer intelligent designten Substanz, die ganz spezifisch einen molekularen Resistenzmechanismus, und zwar den überwiegenden molekularen Resistenzmechanismus nach Erst- oder Zweitgenerations-TKI, angreift. Das ist ein fundamentaler Unterschied zu Ceritinib, und damit ist dieses Verfahren nach unserer Einschätzung auch von dem Ceritinib-Verfahren abzuheben, weil wir eine klare molekulare Strategie haben.

Es gibt klare Daten – Herr Wörmann und auch der Vertreter von AstraZeneca haben es gerade gesagt – in den Phase-I- und Phase-II-Studien mit über 400 Patienten mit einem medianen PFS von elf Monaten. Wir glauben, dass die IMPRESS-Studie eine gute Vergleichsstudie ist. Dort sind die Patienten mit der T790M nicht aufgrund einer Tissue Biopsy, sondern aufgrund einer Liquid Biopsy identifiziert worden, und das mediane Überleben betrug hier 5,4 Monate. Liquid Biopsy ist noch ein bisschen innovativ; ich kann Ihnen aber sagen: Sowohl in den neuen DGHO-Empfehlungen als auch in der S3-Leitlinie ist die Liquid Biopsy der Tissue Biopsy vergleichbar angesiedelt. Es gibt eine große Studie, die kürzlich im *Lancet* von Herrn Barlesi, F. (?) publiziert worden ist. Das waren knapp 20.000 Patienten, die molekular

untersucht worden sind, und hier lag das mediane PFS in der Zweitlinientherapie nach dem Versagen einer Erstlinientherapie exakt wie auch in der IMPRESS-Studie bei 5,4 Monaten.

Ich glaube, wir haben hier ein exemplarisches Verfahren, bei dem wir aufgrund von Phase I/II-Daten von einem großen Patientenkollektiv mit einer molekular klar definierten Substanz durchaus der Meinung sind, dass ein Zusatznutzen, vielleicht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, ausgesprochen werden sollte.

Zu dem Statement, das Herr Wörmann gerade zu der AURA3 vorgetragen hat: Die AURA3-Phase-III-Studie ist von den deutschen Ethikkommissionen nur deswegen in Deutschland zugelassen worden, weil ein Crossover zu Osimertinib vorgesehen war. Wäre dieses Crossover nicht vorgesehen gewesen, hätten die deutsche Ethikkommission und übrigens auch die deutschen Studienzentren an dieser Studie nicht teilgenommen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Herr Professor Griesinger. – Frau Dr. Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte, weil das ja hier gerade diskutiert wurde, noch einmal ganz kurz zu der Frage nachhaken, zu welchen Zeitpunkten wir aus der AURA3-Studie zum Anwendungsgebiet vorbehandelter Patienten und auch aus der FLAURA-Studie, die ja das Anwendungsgebiet nicht vorbehandelter Patienten mit *de-novo*-Mutation umfasst, welche Ergebnisse erwarten dürfen. Da wurde ja jetzt Verschiedenes genannt. Also, nach meiner Kenntnis wird, natürlich eventgetrieben, für Herbst 2016, je nach Anzahl der Todesfälle, die erste geplante Zwischenanalyse mit Ergebnissen zum Gesamtüberleben vorgelegt. Vielleicht könnten Sie dazu etwas mehr sagen, zum einen: Wie lange brauchen Sie, um das sozusagen valide auszuwerten, und welche weiteren Endpunkte werden zu diesem Zeitpunkt erhoben? Also, wann kann man mit Ergebnissen rechnen, auch vor dem Hintergrund, dass ja die EMA erst für Juni 2017 Daten nachgefordert hat?

Dann die Frage zum Anwendungsgebiet *de-novo*-Mutation/ therapienaive Patienten, die FLAURA-Studie: Sie haben den EGFR/ TKI-Vergleich, was ja auch interessant ist. Da ist auch die Frage, wann erste Ergebnisse erwartet werden – laut Studienregister ja erst später, erst Ende 2018 –, und ganz wichtig ist folgende Frage: Wie viele Patienten mit einer *de-novo*-Mutation sind hier eingeschlossen? Das ist ja für uns dann auch wichtig, um abzuschätzen, ob man das heranziehen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Lützelberger, dann Herr Wörmann ergänzend. – Bitte schön, Herr Lützelberger.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Die Primäranalyse dieser AURA3-Studie hat ja bereits begonnen. Das ist ja das, wozu wir jetzt aus der Presse bereits die Information über die High-Level-Ergebnisse entnommen haben, Verlängerung des PFS. Das trifft auch für andere Endpunkte zu, die mit Progression zusammenhängen, also objektive Ansprechrate, Dauer der Tumor Response und auch Krankheitskontrollrate. Wie gesagt, hier ist die Auswertung des vollen Datenpakets noch im Gange.

Das Gesamtüberleben ist da allerdings jetzt noch nicht dabei. Hier soll ein Datenschnitt erfolgen, wenn circa 10 Prozent der Patienten verstorben sein werden. Der nächste Datenschnitt soll dann erfolgen, wenn circa 50 Prozent der Patienten verstorben sein werden. Das heißt, dann werden wir auch Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben vorliegen haben.

Schließlich ist dann gegebenenfalls noch ein Datenschnitt angedacht, wenn 70 Prozent der Patienten verstorben sind.

Sie hatten die Frage gestellt, wann dies geschehen werde. Die Daten aus dem Datenschnitt mit 10 Prozent Gesamtüberleben erwarten wir etwa im Januar nächsten Jahres. Das heißt, diese Daten können dann rein theoretisch Anfang des zweiten Quartals 2017 entsprechend aufbereitet sein. Entsprechend könnten dann die Daten für den 50-Prozent-Datenschnitt, also diese 50-Prozent-OS-Datenreife, voraussichtlich im dritten Quartal 2017 vorliegen. Das steht jetzt natürlich, wie Sie sagten, ein bisschen unter dem Vorbehalt, wann jetzt genau diese Datenschnitte erfolgen können, da die Studie ja ereignisgetrieben ist. – Dies zunächst einmal zu AURA3.

Zu der FLAURA haben wir auch nur die Information, zweites Quartal 2018. – Oder wollen Sie, Frau Glowik, noch etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Glowik spricht jetzt.

Frau Dr. Glowik (AstraZeneca): Zu Ihrer Frage bezüglich der FLAURA-Studie: Sie haben es gesagt, wie es in ClinicalTrials.gov steht; es ist für 2018 antizipiert. Die Studie rekrutiert gegenwärtig noch. Das heißt, erst einmal muss die Studie voll rekrutiert sein. Es ist zudem eine eventgetriebene Analyse. Insofern ist das sehr schwierig vorherzusagen. In der Regel werden die Auswertungszeitpunkte zumeist noch einmal angepasst.

Ihre Frage, wie viele Patienten in dieser Studie eine T790M-Mutation, eine *de-novo*-Mutation haben, können wir natürlich nicht beantworten, da die Studie noch rekrutiert und natürlich während einer laufenden Studie keine Analysen durchgeführt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Glowik. – Frau Müller, Nachfrage; dann Herr Wörmann.

Frau Dr. Müller: Zur FLAURA-Studie hatte ich gehört, es seien wahrscheinlich nicht so viele; aber gut, vielleicht muss man da warten, bis wirklich Ergebnisse vorliegen. Noch einmal ganz kurz zur AURA3-Studie, vielleicht, um das noch einmal zu konkretisieren: Mich hatte Overall Survival interessiert. Dazu hatten Sie sich jetzt geäußert, wobei ich bisher einen früheren Zeitpunkt gehört hatte. Aber Sie sagen, vermutlich im Januar 2017 haben wir die ausreichende Anzahl Events erreicht. Das ist das, was Sie im Moment so ungefähr als Zeitrahmen abschätzen. Oder sind dann schon die ersten Daten da?

Das andere, was ich gerne wissen wollte, bezieht sich auf die Endpunkte. Sie hatten ja jetzt die Endpunkte zu derzeit gerade stattgefundenen Auswertungen genannt, wann bei PFS die Events erreicht waren. Uns würde interessieren, wenn die Analyse zum Overall Survival, die geplante Analyse nach 10 Prozent Todesfällen, durchgeführt werden sein wird. Haben wir dann auch Ergebnisse ganz konkret zur Lebensqualität, zur Morbidität und zur Safety – das sind Sachen, die für uns wichtig sind –, und wann können wir dazu mit wirklich validen, sauberen Ergebnissen rechnen, die auch ausgewertet sind? Data Cleaning usw. muss ja dann auch noch folgen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Lützelberger? – Bitte.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Diese Frage kann ich mit Ja beantworten. Die von Ihnen genannten Endpunkte werden dann auch Bestandteil dieser Auswertungen sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt dann, zweites Quartal nächsten Jahres?

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Das sind die Daten, die uns dann im Januar vorliegen werden, die wir dann noch entsprechend aufbereiten müssten und die wir dann eben Anfang des zweiten Quartals 2017 hier vorlegen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Das wären die Daten mit den 10 Prozent Datenreife.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich eben noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht noch einmal um die *de-novo*-Erkrankungen. Diejenigen, die bisher kein TKI dazu hatten, sind ja in der Regel heute Patienten, die im Rahmen der initialen Biopsie diese Diagnostik bekommen und bei denen dann gleich diese Mutation festgestellt wird, sodass die Gruppe derjenigen, die schon platin-vorbehandelt worden sind, immer kleiner wird. Wir gehen davon aus, dass es eine extrem seltene Entität bleiben wird. So gut wir das in Deutschland mit den vorliegenden Registerdaten zum Beispiel aus Köln sehen können, sagen alle, unter 2 Prozent der Patienten. Das passt dazu, dass im Dossier vier Patienten dokumentiert werden konnten. Wir gehen davon aus, dass dies in absehbarer Zeit eine individuelle Patientenentscheidung bleiben wird, die wir nicht aufgrund von Phase-III-Studien mit Leitlinien empfehlen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Müller, dann Herr Professor Griesinger, dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Auskunft. Wir gehen auch davon aus, dass da wahrscheinlich nicht so viele Daten vorhanden sein werden. Die FLAURA-Studie ist trotzdem interessant, aber – –

Ich habe noch eine Frage zur Häufigkeit der *de-novo*-Mutation. Dazu haben Sie sich da ja gerade positioniert, 1 bis 2 Prozent; im Gespräch waren auch Zahlen bis 3 Prozent. Nun hängt das, wie eben auch schon kurz angesprochen, von der Detektionsmethode ab. Wenn man ein direct sequencing macht, kommt man ungefähr auf diese Zahlen. Es gibt einige geringfügige Unterschiede; das ist klar bei so kleinen Zahlen.

Nun wird ja auch diskutiert, dass es sensitivere Methoden gibt. Es gibt Methoden – ich kenne mich mit dieser Methode nicht so gut aus; eine Art Laser-Massenspektrometrie ist das, glaube ich –, die teilweise bis zu 25 Prozent *de-novo*-Mutationen finden, was deutlich höher ist. Das wäre auch plausibel, dass sie, wenn einzelne vorliegen und wenn man eine sensitive Methode nimmt, dann unter der EGFR/TKI-Therapie selektiert werden. Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen, welche klinische Bedeutung diese Methode hat – in der Fachinformation wird dazu ja nichts Spezielles gesagt, außer, dass Liquid Biopsy möglich wäre –, aber vielleicht auch im Hinblick auf eine Therapiesequenz; denn wenn es sozusagen viele *de-novo*-Mutationen gäbe, die dann selektiert würden, wäre das ja unter Umständen für die Frage wichtig, wann der optimale Einsatzpunkt für Osimertinib ist, also eher in der Second oder eher in der First Line.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann freut sich über diese Frage.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, nur halb. – Zum methodischen Aspekt sollte vielleicht zuerst Herr Griesinger sprechen, weil das mit den Registern sein Gebiet ist. Dann würde ich zur Sequenz überleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. – Dann Herr Professor Dr. Griesinger. Sie waren ja ohnehin auf der Rednerliste. Dann können wir beides machen.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Mit den derzeit in Deutschland angewendeten Methoden – das ist die Sanger-Sequenzierung, das sind feinere Verfahren wie das COBAS oder jetzt in der letzten Zeit oder seit 1. Juli auch NGS-Verfahren, die eine sehr hohe Sensitivität haben – ist damit zu rechnen, dass wir bei irgendeinem Wert um ein Prozent liegen, zwischen 0,2 und vielleicht auch 2 Prozent. Die gerade von mir genannte INCa-Analyse hat genau 1 Prozent erbracht, andere Analysen liegen darunter. Wir haben in unserem Netzwerk 1.700 Patienten untersucht, und wir haben bei 148 EGF-Rezeptor-Mutationen gerade einmal zwei primäre T790M gefunden.

Es gibt ein Labor, das Labor von Herrn Professor Rosell in Barcelona, das eine Inzidenz bis zu 35 Prozent schafft. Das ist aber in anderen Labors weltweit nicht reproduzierbar und hat ausweislich der Studie, die Herr Stahel beim letzten ESMO Asia vorgestellt hat, wohl offensichtlich auch klinisch überhaupt keine Relevanz, weil auch First- und Second-Generation-TKIs hier genauso wirksam sind wie bei fehlendem Nachweis einer T790M. Diese Substanzen können aber eigentlich molekular gar nicht binden, weil die T790M eigentlich das Bindeverhalten entsprechend stört. Insofern ist das, was dort gemessen wird, vermutlich entweder ein Artefakt – das will ich aber jetzt gar nicht unterstellen –, oder aber es ist einfach eine so sensitive Methode, dass diese T790M keine biologische Relevanz hat. Das ist meines Erachtens die wahrscheinlichste Analyse.

Aber ich kann nur noch einmal bestätigen: Mit den in Deutschland verfügbaren, in den großen Netzwerken angewendeten Verfahren liegt die Inzidenz zwischen 0,2 und maximal 1 Prozent.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bezüglich der Therapiesequenz werden wir in unseren aktuellen Empfehlungen im August ein „oder“ für die *de-novo*-Patienten empfehlen; die Patienten entscheiden also zusammen mit dem Arzt. Das wird an erster Stelle Osimertinib und an zweiter Stelle die Chemotherapie sein. Der Grund ist: Wenn wir, wie es jetzt aussieht, eine Remissionsrate von zwei Drittel unter Osimertinib haben und die meisten dieser Patienten zu dem Zeitpunkt, da wir sie behandeln, symptomatisch sind, ist das die schneller wirksame Substanz. Das ist diejenige, mit der wir die Patienten schnell symptomarm kriegen werden, besser als mit einer Chemotherapie, bei der wir weniger als die Hälfte Remissionen erreichen.

Bezüglich des Gesamtüberlebens wissen wir es eben nicht. Das heißt, wir haben den Eindruck, dass potenziell eher Leute Osimertinib einsetzen. Andererseits wird es, da unklar ist, welche Nebenwirkungen wir auf die Dauer haben werden, sicherlich auch Kollegen geben, die die platinhaltige Therapie vorziehen. Das muss man mit dem Patienten diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zur Ergänzung noch einmal Herr Lützelberger, dann Herr Kaiser. – Jetzt sind Sie an der Reihe.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz noch im Nachgang: Nicht nur in der DGHO-Empfehlung wird das stehen, sondern auch in der S3-Leitlinie, die gerade konsentiert worden ist.

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

Frau Dr. Müller: Danke, auf meine Nachfrage war das sehr umfassend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist erledigt.

Frau Dr. Müller: Das ist dann erst einmal erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die 30, 35 Prozent vergessen wir.

Frau Dr. Müller: Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Im Labor nicht reproduzierbar, und wir sparen uns jede Erklärung. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zwei, drei Nachfragen zu Ihrer schriftlichen Stellungnahme, würde aber gerne noch einmal auf das Thema zu der AURA3-Studie eingehen, weil ich da auf etwas aufmerksam geworden bin. Sie haben, wenn ich das richtig verstanden habe, gesagt, dass Sie abschätzen, dass etwa im Januar 2017 10 Prozent der Patienten in der Studie verstorben sein werden und dies der Auslöser für die Durchführung der Interimsanalyse ist. Oder? – Vielleicht erläutern Sie mir dann noch einmal, was der Auslöser dann konkret ist.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Uns werden im Januar wahrscheinlich diese Daten vorliegen. Aber der Datenschnitt erfolgt etwas früher. Also, wir rechnen damit, dass etwa im Herbst, im September, etwa 10 Prozent der Patienten verstorben sein werden. Dann muss das natürlich erst einmal aufgearbeitet werden. Deswegen liegen uns die Daten dann erst im Januar vor.

Herr Dr. Kaiser: Ergänzend dazu: Basierend worauf rechnen Sie im Herbst damit? Machen Sie eine kontinuierliche Beobachtung der Todesfälle – das ist ja wahrscheinlich üblich –, und dann sehen Sie irgendwie Verläufe in den Todesfällen, und deswegen prognostizieren Sie jetzt, dass etwa 10 Prozent der Fälle etwa im September/Oktober aufgetreten sein werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Oh, da ist aber großes Gedränge bei der Beantwortung. – Herr Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Das, was Sie beschrieben haben, fasst das hervorragend zusammen. Genauso wird es üblicherweise gemacht.

Herr Dr. Kaiser: Dann wäre meine Folgefrage dazu: Sie haben den Rekrutierungszeitraum beendet; die Rekrutierung ist also beendet. Wann genau, und welche mediane Beobachtungsdauer erwarten Sie denn dann zu diesem Zeitpunkt, September/Oktober?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lützelberger.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Diese Frage können wir Ihnen nicht beantworten, Herr Kaiser. Das müssten wir gegebenenfalls noch einmal intern nachfragen. Darauf haben wir jetzt keine befriedigende Antwort.

Herr Dr. Kaiser: Das kann ich nachvollziehen. Vielleicht kann man sich dem nähern. Wissen Sie, wann die Rekrutierung begonnen hat – davon gehe ich aus – und wann die Rekrutierung zu Ende war? Dann kann man ja ungefähr eine mediane Beobachtungsdauer ableiten. Das ist nicht ganz unwichtig, weil es auch zur Einschätzung dessen dient, wie stark die Mortalität in dieser Studie im Vergleich zu dem ist, was man bislang aus den einarmigen Studien kennt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lützelberger.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Das können wir gerne nachliefern. Das finden wir jetzt nicht spontan; aber das haben wir in den Unterlagen. Das können wir Ihnen gerne nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Gut, dann nur, um sicherzugehen: Die 10 Prozent – anders geht es ja nicht, weil Sie das ja verblindet machen – beziehen sich auf alle Studienarme. Sie machen ja eine Zwei-zu-eins-Randomisierung. Das heißt, diese 10 Prozent setzen sich dann – – Nein, sie setzen sich nicht zu zwei Dritteln aus einem Arm zusammen, weil es dann ja keinen Unterschied gäbe. Aber jedenfalls setzen sich diese 10 Prozent aus beiden Studienarmen zusammen; das ist also absolut bezogen auf die gesamte Studienpopulation. Richtig?

(Herr Lützelberger nickt)

– Okay. – Gut, das wäre es jetzt von meiner Seite zu dem Punkt, den wir jetzt nicht ganz auflösen können.

Ich habe, wie gesagt, zwei, drei Nachfragen zu Ihrer schriftlichen Stellungnahme. Der erste Punkt bezieht sich auf die Analysen, bei denen Sie auf Basis einzelner Publikationen – also nicht die Analyse im Vergleich zur IMPRESS-Studie, sondern auf Basis einzelner Publikationen – Aussagen zum PFS und zum Gesamtüberleben getroffen haben. Da hatten wir ja erwähnt, dass die Recherche potenziell unvollständig ist, weil Ihre Recherche nicht ausreichend sensitiv war. Sie haben jetzt eine Nachrecherche gemacht und haben auch neue Publikationen vorgelegt, und Sie haben gesagt, Sie könnten das mit der Recherche nicht nachvollziehen. Aber eine dieser Studien in Ihren nachgelegten Unterlagen zeigt, dass unsere Analyse völlig richtig war; denn Sie haben jetzt erst eine Studie identifiziert, die Sie mit einer ausreichend sensitiven Recherche, nämlich Lee et al., schon im Jahr 2015 hätten identifizieren können. Sie ist nämlich publiziert worden, bevor Sie Ihre Recherche durchgeführt haben, und sie stand in der Datenbank Medline auch zur Verfügung. Warum hat Sie das trotzdem nicht veranlasst, Ihre Recherche dahin gehend zu ändern, sodass sie ausreichend sensitiv ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Lützelberger muss. Er möchte nicht, aber er muss.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Wir haben ja hier eine Literaturrecherche vorgenommen, bei der wir insgesamt 3.800, 3.900 Treffer hatten. Davon haben wir knapp 60 Volltextpublikationen gesichtet, und am Ende sind jetzt elf Publikationen übrig geblieben, die für den Vergleich relevant sind. Wir glauben deshalb, dass diese Literaturrecherche durchaus recht relevant ist bzw. hinreichend sensitiv ist, zumal wir ja nicht nur in der einen Medline-Datenbank nachgeschaut haben, sondern auch noch in zwei weiteren Datenbanken, die sich ja alle ein bisschen unterscheiden. Wir hatten im IQWiG-Bericht auch keinen konkreten Hinweis auf Arbeiten gesehen, die wir offensichtlich übersehen hätten. Wir sind deshalb davon überzeugt gewesen und sind nach wie vor davon überzeugt, dass die Literaturrecherche hinreichend sensitiv ist, und die Ergebnisse sind ja auch plausibel.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde dennoch nachfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das muss man an dieser Stelle so zur Kenntnis nehmen. Sie haben im Grunde genommen mit Ihrer Stellungnahme aber den Gegenbeweis angetreten, weil Sie ... (akustisch unverständlich) identifiziert haben.

(Herr Dr. Andersohn: Ich würde gern noch einmal etwas dazu sagen!)

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

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Meines Wissens haben wir bei dem Update der Literatursuche die Suchstrategie nicht verändert. Das heißt, die Studie – – Ich kann das nicht nachvollziehen, ich habe die Suche nicht durchgeführt. Aber die Studie ist ja unter Anwendung der gleichen Suchstrategie trotzdem identifiziert worden, nur etwas später. Also kann das ja nicht daran liegen, dass sich Suchbegriffe verändert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, nur etwas später.

Herr Dr. Kaiser: Das ist genau der richtige Punkt: nur etwas später. Das heißt, Ihre Recherche ist eben nicht sensitiv genug, um aktuell alle Arbeiten zu identifizieren. Diesen Beweis haben Sie mit Ihrer Stellungnahme auf jeden Fall angetreten. Man muss jetzt einfach so zur Kenntnis nehmen, dass dies für Sie kein Anlass war, das zu überarbeiten.

Zu einem zweiten Punkt würde ich gerne kommen. Sie haben bei der Auswertung in dem Vergleich der AURA-Studien mit der IMPRESS-Studie zu den schweren unerwünschten Ereignissen auf einen Umstand in den AURA-Studien hingewiesen, dass eine bestimmte Beschreibung der Erfassung der schweren unerwünschten Ereignisse, was wir in unserer Dossierbewertung auch angemerkt haben, zwar in dem Studienbericht enthalten sei, aber nicht im Studienprotokoll. Konkret geht es darum, dass bestimmte schwere unerwünschte Ereignisse gemäß Studienbericht nicht in die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse aufgenommen werden sollten; so steht das in dem Studienbericht. Sie weisen darauf hin, dass es so nicht im Studienprotokoll steht. Das ist völlig richtig: Es steht im Studienbericht, aber nicht im Studienprotokoll.

Allerdings finden Sie im Studienbericht auch – darauf weisen Sie in Ihrer Stellungnahme aber nicht hin – Tabellen, in denen für diese Laborwerte und für Ergebnisse von Untersuchungen dargelegt ist, dass es hier durchaus in größerem Umfang Ereignisse gab, zum Bei-

spiel Neutrophilie bei zwölf Patienten, dass in bedeutendem Umfang Ereignisse mit einem Schweregrad von 3 oder höher aufgetreten sind, die sich so aber in der Gesamtrate nicht wiederfinden. Diese Tabellen sind im Anhang Ihres Studienberichts enthalten. Warum hat Sie das trotzdem veranlasst, diese Ereignisse nicht jetzt in eine aktualisierte Analyse, die dann derjenigen der IMPRESS-Studie gleichen würde, aufzunehmen und damit den Vergleich durchzuführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Glowik.

Frau Dr. Glowik (AstraZeneca): Wir haben diesen Punkt geprüft. Die bindenden Dokumente für die Durchführung der Studie, wie unerwünschte Ereignisse und Laborwerte erfasst werden, werden in den Protokollen definiert. Wir erfassen Folgendes: Wenn ein Laborwert zu einer Intervention führt, muss der Laborwert auch als ein unerwünschtes Ereignis gemeldet werden. Das heißt, das wird darüber erfasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann erst einmal Ihren Punkt verstehen, dass das Studienprotokoll bindend ist – jetzt würde ich sagen, in Klammern, sein sollte –; denn wir haben hier eine Diskrepanz in den AURA-Studien, und für die Definition für die Einstufung nach CTCAE gibt es ja einen allgemeinen Katalog. Das ist ja keine Erfindung von einzelnen Firmen oder wem auch immer, sondern das ist ein gemeinsamer Katalog, der zur Anwendung kommt und der auch zugänglich ist. Da gibt es eben bestimmte Kriterien, nach denen auch bestimmte Veränderungen von Laborwerten in einen Grad 3 oder 4 eingeordnet werden. Man kann darüber streiten, ob das im Einzelfall jeweils ein relevantes Ereignis ist.

Mir geht es hier darum, dass Sie das in der IMPRESS-Studie als CTCAE-Grad 3 in die Gesamtrate eingestuft haben, aber in den AURA-Studien nicht. Nun noch einmal der Hinweis: Sie haben in Ihrem eigenen Studienbericht Tabellen, in denen zu den Laborwerten im Detail Aussagen zur Rate der Einstufung als CTCAE-Grad 3 oder höher vorhanden sind, Neutrophile zum Beispiel bei zwölf Patienten, die sich so – dem folgend, was im Studienbericht steht – nicht in der Rate der CTCAE Grad 3 oder höher finden. Damit beruht die Auswertung des Vergleichs der AURA-Studie mit der IMPRESS-Studie auf einer völlig unterschiedlichen Methodik der Erfassung von unerwünschten Ereignissen. Noch einmal die Frage: Wie erklären Sie diese Diskrepanz der Tabellen, die Sie im Studienbericht haben, zu den Gesamtraten, die Sie jetzt angegeben haben? Der Hinweis auf das Studienprotokoll löst das Problem nicht, weil Sie hier im Studienbericht konkrete Daten haben, die das Gegenteil zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Dr. Glowik? – Herr Dr. Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich denke, wir können das zurzeit nicht adressieren. Das liegt aber auch daran, dass Sie uns bisher keine konkreten Informationen gegeben haben, auf welche Tabellen Sie sich beziehen. Wenn Sie das machen können, dann können wir auch versuchen, das rasch zu prüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht Herr Kaiser sicherlich gerne.

Herr Dr. Kaiser: Das mache ich sicher gerne, wobei ich natürlich davon ausgehe, dass Sie Ihre Studienberichte besser kennen als ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber man kann doch gleichwohl hilfreich zur Seite stehen, Herr Kaiser. Wir sind doch großzügig.

Herr Dr. Kaiser: Ich kann das trotzdem sagen; das ist kein Problem. Das sind die Tabelle 11.3.7.2 und umliegende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann lassen wir das einmal so stehen. – Hatten Sie weitere Fragen, Herr Kaiser? – Frau Müller, ich habe Sie notiert.

Herr Dr. Kaiser: Ja, ich habe noch einige Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, dazu? – Dann Frau Müller dazu. – Frau Dr. Müller und dann wieder Herr Dr. Kaiser, dann Herr Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte auch eine Frage zu der UE-Erfassung, weil sie sich mir auch noch nicht so ganz erschließt; Herr Kaiser ist da sicherlich mehr drin. Wenn Sie das einfach noch einmal kurz erklären könnten? Ich habe Sie jetzt so verstanden, Frau Dr. Glowik, dass Sie in den AURA-Studien Laborwerte, die keine diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen haben, sozusagen für die Auswertung nicht mit erfasst haben. Oder ist das eine falsche Information? Korrigieren Sie mich!

Frau Dr. Glowik (AstraZeneca): Das ist ein Missverständnis.

Frau Dr. Müller: Aha.

Frau Dr. Glowik (AstraZeneca): Wenn bei einer Visite die Untersuchung von Blutbild oder klinischer Chemie gefordert ist, werden diese Werte selbstverständlich erfasst, in Masken, im CRF. Sobald ein Laborwert eine klinische Bedeutung hat und der Arzt etwas unternehmen muss bzw. möchte, wird das als ein AE, also als ein unerwünschtes Ereignis, dokumentiert. Das müssen Sie dann vollständig dokumentieren, mit Anfangsdatum, Enddatum, mit jeglichen Interventionen, die durchgeführt worden sind.

Dazu möchte ich noch anmerken: Ich habe in der Zwischenzeit unsere Liste mit den unerwünschten Ereignissen mit Grad 3 geöffnet. Da sind durchaus auch Laborwerte als Nebenwirkungen berichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Müller, dann Herr Dr. Kaiser.

Frau Dr. Müller: Also, das war ja das, was ich meinte, genau das, therapeutische Konsequenzen, und so sind Sie in der AURA-Studie vorgegangen.

Jetzt meine zweite Frage, weil ich das in dem Hin und Her immer noch nicht ganz verstanden habe: War das im Prüfplan so präspezifiziert? Ich meine, man kann ja darüber diskutieren; es ist ja ein Vorgehen, das angewendet wird, und wenn es im Prüfplan steht, genehmigen das ja auch die Behörden. – Die dritte Frage: Wie sind Sie in der AURA3-Studie diesbezüglich vorgegangen? Ist es da genauso? Ich frage dies deswegen, weil es in der IMPRESS-Studie, die ja auch von Ihnen ist, scheinbar anders war. Da haben Sie dieses Verfahren ja wohl nicht angewendet, wenn ich das richtig verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Glowik.

Frau Dr. Glowik (AstraZeneca): Das Verfahren ist einheitlich bei AstraZeneca. Das ist auch ein Missverständnis bezüglich der IMPRESS-Studie. Auch wenn dort ein Laborwert sich so verschlechtert hat, dass eine medizinische Intervention notwendig ist, wird das als AE dokumentiert, und wenn es ein Kriterium für ein SAE erfüllt, wenn es zum Beispiel zur Hospitalisierung führt, dann ist es auch meldepflichtig, und dies ist einheitlich in allen klinischen Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kaiser weiter.

Herr Dr. Kaiser: Weil jetzt gerade ein paar Missverständnisse aufkommen: Natürlich sind bestimmte Ereignisse meldepflichtig, und meine Aussage ist nicht, Sie hätten meldepflichtige Ereignisse in den AURA-Studien nicht gemeldet. Davon kann ich überhaupt nicht ausgehen; selbstverständlich haben Sie sie gemeldet. Mein Punkt ist, dass Sie in bestimmten Fällen Laborwerte, die das Kriterium CTCAE Grad 3 oder höher erfüllt haben, nicht als ein solches Ereignis registriert haben. Einige haben bestimmte zusätzliche Dinge erfüllt, und deswegen haben Sie sie registriert; deswegen tauchen auch wenige Ereignisse, zum Beispiel Neutrophile, in den Gesamtraten auf, aber nicht die Gesamtheit der neutrophilen CTCAE-Grad-3-Ereignisse. Das können Sie an den Tabellen abgleichen, die ich Ihnen eben genannt habe.

Das Problem liegt nicht in dieser Art und Weise der Erfassung grundsätzlich, sondern darin, dass Sie einen Unterschied in der Erfassung zwischen den AURA-Studien und der IMPRESS-Studie haben und Sie dadurch bei dem Vergleich dieser beiden Studien einen systematischen Fehler machen. Das ist der Punkt. Es geht weder darum, zu sagen, das, was in der AURA-Studie gemacht worden ist, ist falsch, noch darum, zu sagen, das, was in der IMPRESS-Studie gemacht worden ist, ist falsch, sondern um die Aussage, dass es unterschiedlich ist und deswegen der Vergleich ein Problem ist.

(Die Teilnehmer seitens des pharmazeutischen Unternehmers
beraten sich)

Herr Lützelberger: Wir müssen die Tabellen analysieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Sie müssen sich die Tabellen angucken; nehmen wir das mit auf die Liste. Wir haben ja jetzt schon drei Sachen gehabt, die abgearbeitet werden müssen. Dann ist das noch der vierte Punkt. – Dann habe ich Herrn Müller.

Herr Müller: Ich habe eine ganz andere Frage, und zwar an die Firma Lilly. Gibt es Daten zu Pemetrexed, dass sich die Ergebnisse zu Pemetrexed in Abhängigkeit vom Mutationsstatus unterscheiden, eventuell auch retrospektiv erhoben?

Herr Schneider-Fresenius (Lilly): Meines Wissens gibt es keine prospektiv erhobenen Daten, die einen Unterschied der Wirksamkeit von Pemetrexed nach EGFR-Mutationsstatus nahelegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war Herr Schneider-Fresenius. – Okay? – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Vielleicht noch ganz kurz – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. – Ja, Sie sind dann auch dran.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Vielleicht noch ganz kurz ein Nachtrag: Pemetrexed ist sicherlich eines der Standardmedikamente für Adenokarzinome, und es ist ja die histologische Subentität, wo die EGF-Rezeptormutationen in der Regel nachgewiesen werden. Insofern ist das sicherlich – – Aber es gibt keine Differenz zwischen Exon 19 und Exon 21 der T790M. Das gibt es für die ALK-veränderten Patienten. Es gibt einen gewissen Hinweis, dass Pemetrexed da ein bisschen effektiver ist. Das gibt es aber nicht für EGFR.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Für die Stenografen: Das war Herr Professor Dr. Griesinger. – Frau Dr. Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einmal, weil das vorhin erwähnt wurde, eine Nachfrage zur Bestimmung von Tumormaterial aus Plasma, sogenannte Liquid Biopsy, und Gewebeproben. Es wurde ja kurz angesprochen, dass in einer Studie – ich habe jetzt nicht genau protokolliert, in welcher – tatsächlich nur Liquid Biopsy gemacht wird, wenn ich es richtig verstanden habe. Meine Frage bezieht sich darauf, dass es da ja Probleme gibt. Also, ich meine, laut Fachinformation ist beides möglich; aber bei Bestimmung von Tumor-DNA aus Plasma hat man ja relativ viele falsch negative Ergebnisse. Also, wenn ich jetzt ein negatives Ergebnis habe, dann wird ja eigentlich empfohlen, dass man trotzdem noch auf eine Gewebeprobe guckt, sodass das dann bestätigt werden müsste. Meine Frage ist: Wie hat das in dieser Studie stattgefunden, und wie sehen Sie das hinsichtlich der Sensitivität dieser Methode der Liquid Biopsy?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Griesinger, Ihr Fachgebiet!

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ja, gut, ich bin Hämatologe, Onkologe, kein Pathologe. Aber ich bin ein bisschen eingedacht in diese Thematik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber eben hat doch Herr Wörmann gesagt, Sie seien – –

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Vielen Dank. – Das war die IMPRESS-Studie gewesen, und dort ist im Plasma die T790M bestimmt worden. Man muss sagen, die Technik hat sich unglaublich schnell weiterentwickelt, die Sensitivität und die Spezifität sind deutlich nach oben gegangen. Es gibt jetzt eine Analyse, die besagt hat: Wenn ich im Plasma mit zirkulierender, zellfreier Tumor-DNA den positiven Nachweis habe, dann habe ich exakt dasselbe Ergebnis, wenn ich mit Osimertinib oder auch mit anderen T790M-spezifischen Substanzen behandle, wie wenn ich es im Tissue nachgewiesen habe.

Aber wenn T790M im Plasma nicht nachgewiesen ist, dann laufen die Kurven etwas besser als die T790M-negativen im Tissue. Das spricht dafür, dass man ein paar Patienten tatsächlich verpasst – das ist korrekt –, die dann auch profitieren würden. Genau deswegen ist es auch der Algorithmus, dass wir vorschlagen, dass man die T790M im Plasma nachweist, und dass dann, wenn sie dort nicht nachgewiesen wird, obligatorisch Tissue gemacht werden muss. Tissue bedeutet ja auch immer für den Patienten einen potenziell invasiven Eingriff, der auch mit Komorbiditäten belastet ist.

Das ist momentan die Denke. Sie ist übrigens auch exakt so in Amerika gerade mit der FDA in der Diskussion, dass man erst Tissue macht und dann, wenn Tissue negativ ist – –

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Erst Liquid!)

– Entschuldigung, dass man erst Liquid macht und dann, wenn Liquid negativ ist, Tissue macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Sie sagen, wenn ich Sie richtig verstanden habe, das Problem mit vielen falsch Negativen sei jetzt nicht mehr so relevant. Meine Frage zum derzeitigen Stand ist: Bei wie vielen Patienten haben wir negative Ergebnisse – ich würde ja sagen, es müssten mindestens an die 50 Prozent sein, vielleicht auch mehr – nach einer Liquid Biopsy, wie viele muss man dann von allen, die man untersucht, trotzdem noch sozusagen in einem zweiten Schritt per Gewebeprobe bestimmen? Wenn man so nachrechnet, wird ungefähr gut die Hälfte diese Mutation haben. Dann habe ich ja mindestens schon 40 bis 50 Prozent, die sie nicht haben, die negativ sind, und wenn ich bei all denen noch einmal eine Gewebeprobe untersuchen muss, dann sind das schon relativ viele, die das ... (akustisch unverständlich) Vorgehen hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Wir haben noch keine ganz systematischen Daten. Von dem, was ich aus der Literatur entnehmen kann, würde ich grosso modo sagen, dass 70 Prozent im Plasma detektierbar sind, vielleicht auch 80 Prozent, und dass bei 20 Prozent dann noch ein Tissue gemacht werden muss. Das ist aber wirklich ein bisschen spekulativ, und meines Erachtens brauchen wir da einfach auch noch Daten. Wir sind momentan dabei, in den Netzwerken Tissue und Plasma eben parallel zu untersuchen, und ich denke, Ende des Jahres werden wir da die ersten Daten haben. Aber es ist momentan wohl ein bisschen schwierig, diese Frage ganz konkret zu beantworten.

Vielleicht noch im Nachgang: Es hängt natürlich auch mit der Tumormasse zusammen. Wenn Sie ganz viel Tumor haben, dann haben Sie mehr zirkulierende Tumor-DNA im Plasma; wenn Sie nur ein, zwei Manifestationen haben, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Sie es im Plasma nicht nachweisen, einfach höher. Unter Umständen spielt auch die Lokalisation eine gewisse Rolle – das ist noch nicht so ganz klar –, vielleicht spielt Pleuraerguss eine gewisse Rolle, dass das im Plasma schwieriger als andere Tumormanifestationen nachweisbar ist. Aber diese Daten sind momentan noch im Fluss und müssen eben noch weiter generiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Direkt dazu, Herr Dr. Mayer? – Herr Dr. Mayer und dann Herr Professor Wörmann.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch einmal eine Nachfrage, weil ich glaube, dass Frau Müller etwas anderes gemeint hat. Wenn wir von 50 bis 60 Prozent ausgehen, die diese T790M-Mutation nach TKI-Vorbehandlung entwickeln, so wie die Daten sind, dann bleiben ja immer noch vielleicht 40 Prozent der Patienten übrig, die sie nicht entwickeln. Das heißt, das wären dann die Negativen, die in jedem Fall statistisch herauskommen müssten, bei denen man aber nicht wüsste, ob sie wirklich negativ waren oder ob man sie nur nicht detektieren konnte. Dann würden aber auch diese 70 bis 80 Prozent, von denen Sie gesagt haben, dass man sie findet, trotzdem diejenigen sein, die es haben. Das heißt, man müsste trotzdem eigentlich alle 40 Prozent potenziell per Biopsie screenen, um sicher zu sein, dass sie diese Mutation wirklich nicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, dann Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann sollte ich eben schon die Antwort direkt geben. Die Reihenfolge ist: Der Patient ist resistent unter dem EGFR-TKI und ist progredient. Dann kann er T790M-positiv sein, und dann machen wir eine Liquid Biopsy, weil es weniger belastend ist. Wenn er positiv ist, kann er Osimertinib bekommen. Wenn er negativ ist, muss Gewebe biopsiert werden; sonst kann er kein Osimertinib bekommen. Das ist auch nicht vertretbar. Wenn er dann nach dem Ergebnis in der Biopsie die Mutation hat, dann kann er auch Osimertinib bekommen; wenn nicht, dann ist er negativ.

Jetzt kann man noch spekulieren: Vielleicht ist es an der Stelle, wo wir ihn biopsiert haben, nicht repräsentativ – denkbar wäre das –, es sieht im Moment nicht so wirklich kritisch aus. Aber es muss schon völlig klar sein: Ohne Nachweis dieser Mutation kann nicht mit Osimertinib behandelt werden. Es wird eine kleine Gruppe geben, die uns vielleicht durchrutscht; aber das ist dann eben so. Ohne positiven Nachweis in diesem Stufenvorgehen gibt es keine Behandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AO): Das ist genau richtig. Vielleicht einen Punkt noch dazu: Es gibt natürlich noch andere Resistenzmechanismen. Sie sind im Liquid auch nachweisbar, zum Beispiel CAB 2-Mutationen, CAB 2-Amplifikationen und c-MET. Sie machen noch einmal etwa 10 Prozent aus. Wenn man hier die aktivierende Mutation im Plasma nachweist – keine T790M, aber zum Beispiel eine CAB 2-Mutation oder Amplifikation der MET –, dann würden wir auch sagen: Da gibt es einen Resistenzmechanismus, er ist vorhanden, ihn können wir gut nachweisen. Dann würden wir aber natürlich nicht mit Osimertinib behandeln, sondern unter Umständen eine andere Behandlungsstrategie wählen, sodass es nicht ganz – – Wenn man sagt, 60 Prozent haben T790M, vermutlich 70, 80 Prozent von ihnen detektiere ich mit Plasma, dann habe ich auch noch ein paar Patienten, die ich mit dem Plasma detektiere, die keine T790M haben, aber einen anderen Resistenzmechanismus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Dr. Mayer.

Herr Dr. Mayer: Das heißt aber dann faktisch, dass ich bei 40 Prozent der Patienten im Schnitt eine Tissue-Probe mache, obwohl sie negativ sind? Wenn man jetzt einmal die Zahlen so nimmt, wie sie sind, bedeutet das: Bei 40 Prozent der Patienten, die keine solche Mutation haben, wird auch in der Liquid Biopsy keine detektiert; sie bekommen dann in der Tissue ebenfalls keine diagnostiziert, weil sie keine haben. Das heißt aber, 40 Prozent werde ich eigentlich, statistisch gesehen, biopsieren müssen, obwohl sie keine Mutation haben, wenn ich den Algorithmus, weil ich Osimertinib anwenden will, so durchgehen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Lüftner, dann Herr Wörmann.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wenn ich Sie recht verstehe, heißt Ihre Frage: 40 Prozent dieser armen Menschen werden umsonst biopsiert? Das ist das, was bei mir gerade von klinischer Seite ankommt. Andererseits muss man sagen. Erstens profitieren aus der klinischen Perspektive diese 60 Prozent erheblich, und zweitens ist die Biopsie an sich natürlich nicht umsonst, weil wir alle in der Situation sind, dass wir sehr wohl PD-L1 und andere Mar-

ker gleich noch mit bestimmen. Die Biopsie an sich hat also auch eine Wertigkeit, nicht nur in Bezug auf Selektion für eine, sondern auch für andere Therapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Aber das wird doch in der Routine nicht gemacht werden. Das machen Sie jetzt. Oder macht das jeder? Wenn ich sozusagen nur die T790M suche und sie liquidmäßig nicht finde, sie dann noch im Tissue suche, würde ich dann – sozusagen, damit ich noch Nebenprodukte erhebe – auch noch viele andere Untersuchungen machen, obwohl ich eigentlich nur den T790M suchen würde?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Die Beantwortung ist ganz klar: Ich suche nach dem einen. Aber wenn ich die eine Therapie nicht geben kann, brauche ich ja eine andere möglichst gute Therapie, und es ist Standard, dann auch nach anderen Markern zu suchen, so wie ich das derzeit sehe. So bringen wir das auch unseren Assistenten schon einmal für die moderne Onkologie bei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Griesinger, bringen Sie das Ihren Assistenten auch bei?

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich kann das auch nur bestätigen: Man sucht sowohl nach der T790M als auch nach anderen Resistenzmechanismen, und das ist Standard. Das hat sich sehr schnell entwickelt; das muss man wirklich sagen. Das ist vielleicht noch vor zwei Jahren ganz anders gewesen. Aber zumindest in den Zentren, die auf die Behandlung von Lungenkrebspatienten spezialisiert sind, ist die Rebiopsie ein akzeptierter Standard, insbesondere bei den molekular charakterisierten Lungenkarzinomen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ja, bitte schön, Frau Scholl.

Frau Scholl: Ich habe einmal eine Frage. Sie zeigten ja aus Daten der Phase-I-Studie Bloom, dass Osimertinib ZNS-gängig ist und auch eine Wirksamkeit entfaltet hat. Sind Ihnen da auch ZNS-assoziierte UEs, zu denen Sie Stellung beziehen könnten, bekannt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Glowik wieder.

Frau Dr. Glowik (AstraZeneca): Die Bloom-Studie wurde jetzt kürzlich mit ganz wenigen Daten noch einmal im ASCO vorgestellt, und da wurden hauptsächlich erste Daten zum Ansprechen gezeigt. Aus den ASCO-Unterlagen wurde mitgeteilt, dass das Nebenwirkungsprofil den bisherigen Erfahrungen entspricht. Aber wirklich detaillierte Daten gibt es diesbezüglich noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht Ihnen das, Frau Scholl?

Frau Scholl: Ja.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kenne die Daten ja so weit, dass ich weiß, dass Kopfschmerzen als Nebenwirkungen aufgetreten sind. Aber andere ZNS-Toxizitäten wie ... (akustisch unverständlich) von Blinatumomab und Ähnliches sind bisher nicht aufgetreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich kann das nur bestätigen. Wir haben inzwischen auch schon relativ viel Erfahrung, sowohl in Studien als auch im Rationed Patient Early Access Program als auch jetzt in der Klinik, und neurologische Symptome haben wir nicht gesehen. Es gibt eine andere Substanz bei ALK-positiven Tumoren, die damit assoziiert ist, aber nicht das Osimertinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben – Möchten andere Stellungnehmer, der vfa oder andere pharmazeutische Unternehmen, noch etwas vortragen? – Das sehe ich auch nicht. – Dann würde ich Herrn Lützelberger noch einmal die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die Debatte der letzten Stunde und zehn Minuten zusammenzufassen. – Bitte schön.

Herr Lützelberger (AstraZeneca): Vielen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, für die vielen interessanten Fragen. Ich denke, wir haben heute wichtige Punkte diskutieren können. Einerseits haben wir zum Wirkstoff Osimertinib Statements von den klinischen Fachexperten gehört; andererseits haben wir über die Datenauswertung diskutiert. Hierzu haben wir noch zwei Hausaufgaben mitgenommen. Zum einen werden wir noch einmal intern klären, wie es sich mit der Rekrutierung bei der AURA3-Studie verhält; diese Informationen werden wir dann auch umgehend nachreichen. Zum anderen werden wir noch einmal die Erfassung der unerwünschten Ereignisse prüfen. Wir glauben immer noch, dass wir hier über ein Missverständnis reden. Aber wir werden das prüfen und diese Information nachreichen, um ganz sicherzugehen, dass wir heute nichts Falsches sagen. Wir haben auch noch einmal sehr viel über die Tests diskutiert, was sicherlich ein versorgungsrelevanter Aspekt ist.

Im Grunde genommen haben wir jetzt folgende Situation: Im Moment haben wir nur diese einarmigen Studien. Meines Erachtens haben wir mit diesen historischen Vergleichen aber auch ein aussagekräftiges Datenpaket vorgelegt. Die Frage, die Sie sich jetzt wohl stellen müssen, lautet: Wie überzeugend ist dieses Gesamtpaket? Kann all das, was wir hier über verschiedene Quellen, über verschiedene Studien, über verschiedene Methoden hinweg an robustem Effekt sehen, nur durch Verzerrung oder durch Zufall verursacht sein, oder ist da vielleicht doch etwas?

Wir sind davon überzeugt – das haben wir heute auch noch einmal von den klinischen Experten gehört –, dass wir es hier mit einer sehr wirksamen Substanz zu tun haben. Wir glauben an die Robustheit und an die Aussagekraft unserer vorgelegten Daten, und die ersten Ergebnisse der AURA3-Studie, die wir ja nun auch vernommen haben, scheinen komplett das zu bestätigen, was wir bis jetzt sehen. Insofern sind wir auch diesbezüglich optimistisch.

Nun wünsche ich Ihnen eine gute Entscheidung. – Vielen Dank.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank, Herr Lützelberger, und Dank an alle, die an dieser Anhörung teilgenommen haben.

In der Tat, ich will es Ihnen wirklich noch einmal ans Herz legen, die Dinge, die Herr Kaiser Ihnen mitgegeben hat, eben möglichst kurzfristig aufzuklären und uns dann schriftsätzlich

mitzuteilen. Wichtig ist vor allen Dingen die mögliche Diskrepanz, bezogen auf die unerwünschten Ereignisse, die in den von Herrn Kaiser genannten Tabellen eben anders dargestellt sind als im Dossier.

Herzlichen Dank für die Diskussion, und wir werden jetzt auf der Basis der heutigen Anhörung zu entscheiden haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.17 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2015-B-188 Osimertinib

Stand: Februar 2016

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

Osimertinib

zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit T790M-Mutation des EGFR

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	• Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V • Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V • Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V • Nintedanib : Beschluss vom 18. Juni 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V • Nivolumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V • Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 30. Juni 2014): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Osimertinib TAGRISSO™ N.N.	Osimertinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).
Chemotherapien:	
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 (generisch)	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms.
Docetaxel L01CD02 (generisch)	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 (generisch)	Kombinationstherapie folgender Malignome: Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%).
Gemcitabin L01BC05 (generisch)	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 (generisch)	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...].
Paclitaxel L01CD01 (generisch)	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.

Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Pemetrexed L01BA04 Alimta®	ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
Vindesin L01CA03 Eldesine®	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 (generisch)	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung: des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4).
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Afatinib L01XE13 Giotrif®	Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
Ceritinib L01XE28 Zykadia®	Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.
Crizotinib L01XE16 Xalkori®	XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).
Erlotinib L01XE03 Tarceva®	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva ist auch als Monotherapie zur Erhaltensbehandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, deren Krankheitszustand nach 4 Behandlungszyklen einer platinbasierten First-Line-Standardchemotherapie unverändert ist. Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden.

	Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden (siehe Abschnitt 5.1).
Gefitinib L01XE02 Iressa®	Iressa® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK. (FI Iressa®, 04-2014)
Nintedanib L01XE31 Vargatef®	Vargatef wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie.
Antikörper	
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. (FI Avastin®, 07-2014)
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	OPDIVO ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2015-B-188 Osimertinib

Datum: 26.01.2016

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Indikation für die Recherche:	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	3
Abkürzungen	4
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	7
Cochrane Reviews	10
a) TKI-nicht-vorbehandelte Patienten	10
b) TKI-vorbehandelte Patienten	10
Systematische Reviews	11
a) TKI-nicht-vorbehandelte Patienten	11
b) TKI-vorbehandelte Patienten	83
Recherchestrategien	128
Anlagen	130
Literatur:	137

Indikation für die Recherche:

Osimertinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

- Es wurden nur Publikationen eingeschlossen, die eine Aussage zu Patienten mit EGFR M+ Status beinhalten.

- Systematische Reviews wurden nur dann berücksichtigt, wenn die Ergebnisse mindestens einer quantitativen Subgruppenanalyse für EGFR M+ Patienten dargelegt sind.
- Es wurden – abweichend vom üblichen Vorgehen – besonders aktuelle Systematische Reviews (Publikationsjahr 2015 und 2014) auch dann aufgenommen, wenn in ihnen keine Qualitätsbewertung der Primärstudien ausgewiesen ist. Dies jeweils vermerkt.
- Variationen in den Therapieregimen (z.B. Therapiedauern und zeitliche Abfolgen, Therapiezyklen, Therapiewechsel und ihre Bedingungen, ...) wurden nicht berücksichtigt.
- Publikationen zur Radiochemotherapie wurden nicht eingeschlossen. Ebenso hier nicht berücksichtigt ist die Protonentherapie ist (vgl. G-BA, 2011: Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Abschlussbericht. Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung 13. Januar 2011. Protokollnotiz: Beratungen hierzu sollen 2015 wieder aufgenommen werden).

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.01.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, DGHO, ESMO, NCCN, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **731** Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies **41** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians
ADK	adenocarcinoma
AE	Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
Afl	aflibercept
AIOT	Italian Association of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Arzneimittel
ANITA	Adjuvant Navelbine International Trialist Association
AP	pemetrexed + cisplatin
ASCI	Antigen Specific Cancer Immunotherapeutic
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CARB	Carboplatin
CBDCA	carboplatin
CCT	controlled clinical trial
CDDP	cisplatin
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
Cet	cetuximab
CG	clinical guideline
CI	Konfidenzintervall
CIS	Cisplatin
CR	Complete response
CT	Chemotherapie
CTX	Chemoradiation
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DART	Documentation and Appraisal Review Tool
DCR	disease control rate
DGHO-Onkopedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGP	Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DC	Docetaxel
DOC	Docetaxel
DP	docetaxel + cisplatin
DSG	Disease Site Group
fNECOG	Eastern cooperative oncology group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EGFR M+	EGFR-positiv (Vorliegen einer Mutation)
Enz	enzastaurin
Erl / ERL	erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-L	Functional assessment of cancer-lung (questionnaire)
FEM	Fixed effects model
Gan	ganetespib
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEF/GFT	Gefitinib
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network

GN	gemcitabine + vinorelbine
GoR	Grade of Recommendation
GP	gemcitabine + cisplatin
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
HSP	heat shock protein
ILD	interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
KPS	Karnofsky Performance Status scale
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LACE	Lung Adjuvant Cisplatinum Evaluation
LoE	Level of Evidence
Mat	matuzumab
mut	Mutation
M+	mutation positive (EGFR)
n	number
N.A	not available
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
Nin	nintedanib
NNT	Number needed to treat
NP	vinorelbine + cisplatin
NR	not reported
NSCLC	non-small cell lung cancer (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
OR	Odds ratio
ORR	Gesamtansprechen (overall response)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PAX	Paclitaxel
PBC	platinum-based doublet chemotherapy
PD	Progressive disease
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PEM	Pemetrexed
Pem	pemetrexed
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PKB	protein kinase B
PKC	protein kinase C
Pla	placebo
PLAT	Platinhaltige Chemotherapeutika
PORT	Post-operative Radiotherapie
PR	Partial response
PS	Performance status
PSA	probabilistic sensitivity analysis
Pts.	patients
QOL	Quality of life
QoL	Lebensqualität (quality of life)
QUADAS	Quality assessment tool for diagnostic studies
RCT	Randomized controlled trial
Ref.	reference
REM	Random effects model
RET	rearranged during transfection
RR	Risk ratio

RR	Relatives Risiko
RT	Radiotherapie
SACT	systemic anticancer therapy
SD	Stable disease; oder: standard deviation
Sel	selumetinib
SR	Systematisches Review
TA	Technology Assessment
TAX	Docetaxel
TC	paclitaxel + carboplatin
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Klassifikationssystem)
TOI	Trial outcome index
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
UFT	Tegafur/Uracil
UICC	Union for International Cancer Control
Van	vandetanib
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
VNB	Vinorelbin
vs.	versus
w	weeks
WJTOG	Western Japan Thoracic Oncology Group
WHO	World Health Organisation
WT	Wild type

G-BA, 2015 [14]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib Vom 5.11.2015	1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Gefitinib oder Erlotinib <i>oder</i> – Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> – 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) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed: a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Gefitinib oder Erlotinib <i>oder</i> – alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <u>3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie: – Gefitinib oder Erlotinib <i>oder</i>
---	--

	– Docetaxel oder Pemetrexed Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.																													
IQWiG, 2015 [17]. Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V IQWiG-Berichte Nr. 206	Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib für TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen <table><tr><th>Therapielinie</th><th>Patientengruppe</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th><th>Subgruppe</th><th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th></tr><tr><td rowspan="3">nicht vorbehandelte Patienten</td><td rowspan="3">ECOG-PS 0-1</td><td rowspan="3">Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)</td><td>EGFR-Mutation Del19</td><td>Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen</td></tr><tr><td>EGFR-Mutation L858R, Alter < 65</td><td>Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen</td></tr><tr><td>Alter ≥ 65</td><td>Zusatznutzen nicht belegt</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>andere^b EGFR-Mutationen</td><td>Hinweis auf geringeren Nutzen</td></tr><tr><td></td><td>ECOG-PS 2</td><td>Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Gemcitabin</td><td colspan="2">Zusatznutzen nicht belegt</td></tr><tr><td>mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten</td><td></td><td>Erlotinib oder Gefitinib</td><td colspan="2">Zusatznutzen nicht belegt</td></tr></table> a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: nicht L858R, nicht Del19-Mutation ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Für Patienten mit Del19-Mutation gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben; eine Altersabhängigkeit wurde nicht gezeigt. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für diese Subgruppe mehrheitlich Anhaltspunkte für positive Effekte von Afatinib. Diese sind teilweise altersabhängig. Negative Effekte von Afatinib treten nur vereinzelt auf. In der Zusammen-schau der Effekte ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einer Del19-Mutation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. In der Subgruppe der Patienten mit L858R-Mutation finden sich hinsichtlich der Sympto-matik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei positive Effekte überwiegen. Diese Effekte sind teilweise alters-abhängig. In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten < 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib. Für Patienten ≥ 65 Jahren gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen.	Therapielinie	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	nicht vorbehandelte Patienten	ECOG-PS 0-1	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)	EGFR-Mutation Del19	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen	EGFR-Mutation L858R, Alter < 65	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen	Alter ≥ 65	Zusatznutzen nicht belegt				andere ^b EGFR-Mutationen	Hinweis auf geringeren Nutzen		ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Gemcitabin	Zusatznutzen nicht belegt		mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten		Erlotinib oder Gefitinib	Zusatznutzen nicht belegt	
Therapielinie	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens																										
nicht vorbehandelte Patienten	ECOG-PS 0-1	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Cisplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)	EGFR-Mutation Del19	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen																										
			EGFR-Mutation L858R, Alter < 65	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen																										
			Alter ≥ 65	Zusatznutzen nicht belegt																										
			andere ^b EGFR-Mutationen	Hinweis auf geringeren Nutzen																										
	ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> Gemcitabin	Zusatznutzen nicht belegt																											
mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten		Erlotinib oder Gefitinib	Zusatznutzen nicht belegt																											

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

Cochrane Reviews

a) TKI-nicht-vorbehandelte Patienten

Es wurden keine Cochrane-Reviews gefunden.

b) TKI-vorbehandelte Patienten

Es wurden keine Cochrane-Reviews gefunden.

Systematische Reviews

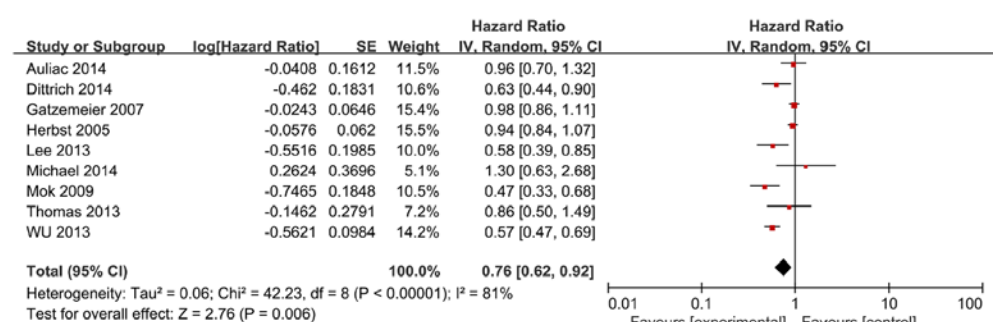
a) TKI-nicht-vorbehandelte Patienten

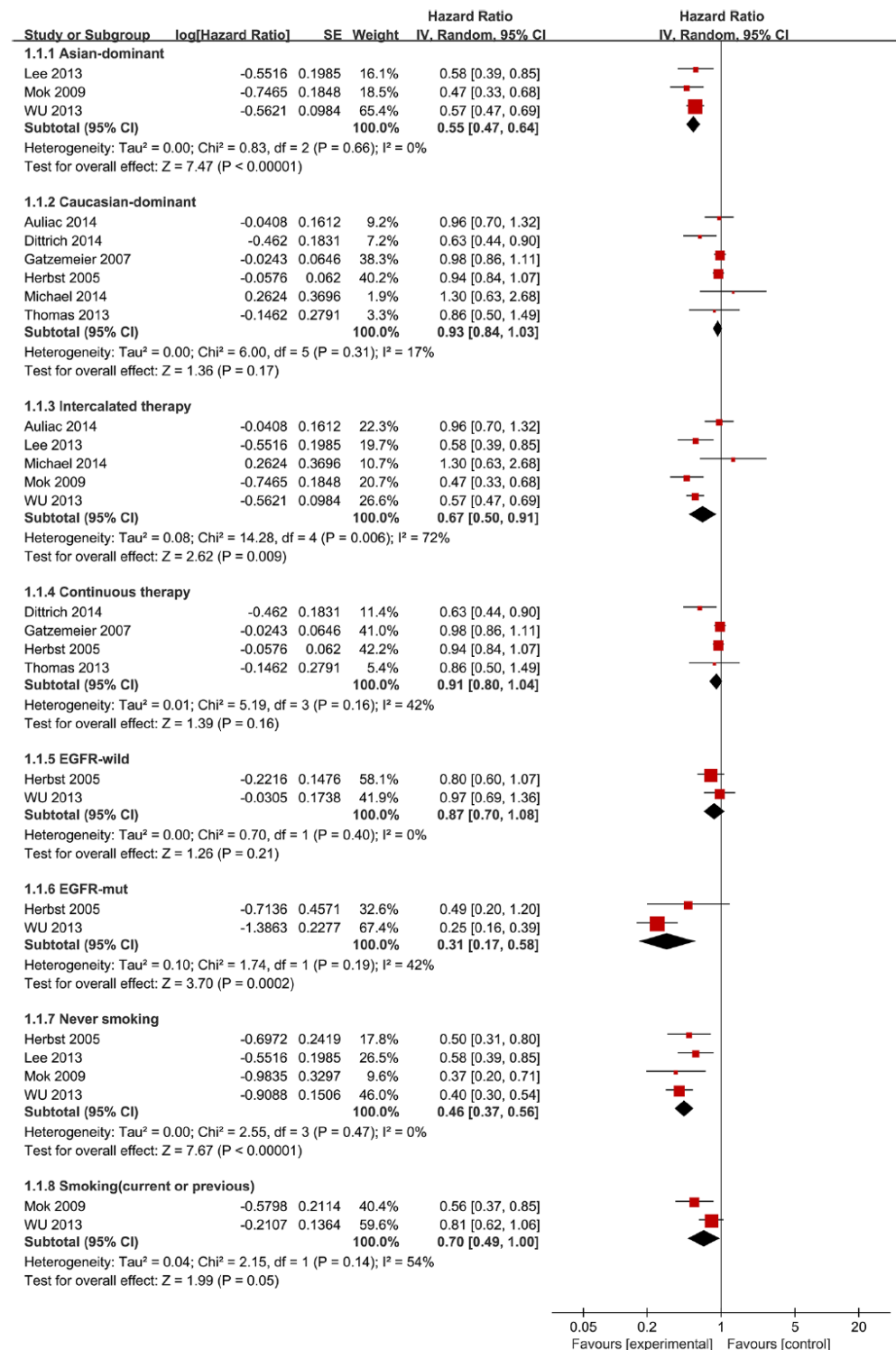
Xu JG et al., 2015 [39]. Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis	1. Fragestellung Whether a combination of chemotherapy and erlotinib is beneficial for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) remains controversial. This study aimed to summarize the currently available evidence and compare the efficacy and safety of chemotherapy plus erlotinib versus chemotherapy alone for treating advanced NSCLC. 2. Methodik Population: advanced NSCLC, Intervention: erlotinib plus standard chemotherapy Komparator: standard chemotherapy alone Endpunkte: PFS, OS, AE Suchzeitraum: bis 10/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (3599) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Heterogenitätsuntersuchungen: 3. Ergebnisdarstellung Although all nine eligible trials reported that the participants were randomized into different treatment arms, three of them did not provide details about random sequence generation . Only one trial showed concealment procedures . Five trials were open-label, they did not mask either participants or personnel. Five trials had independent persons who performed the outcome assessment, and one trial did not show details about the blinding of outcome assessment. Six eligible trials conducted efficacy analysis on an intention-to-treat basis; one trial missed two cases in both arms; and one trial missed three patients who were still in treatment. We believe that the outcomes were unlikely to have been affected in these instances. Six trials did not selectively report data , while the protocols of three trials were not available .
---	--

Table 1. Summary of Characteristics of the Included Studies. Abbreviations: E: erlotinib, Carb: carboplatin, Cisp: cisplatin, Pac: paclitaxel, Gem: Gemcitabine, Pem: Pemetrexed, NA: Not available

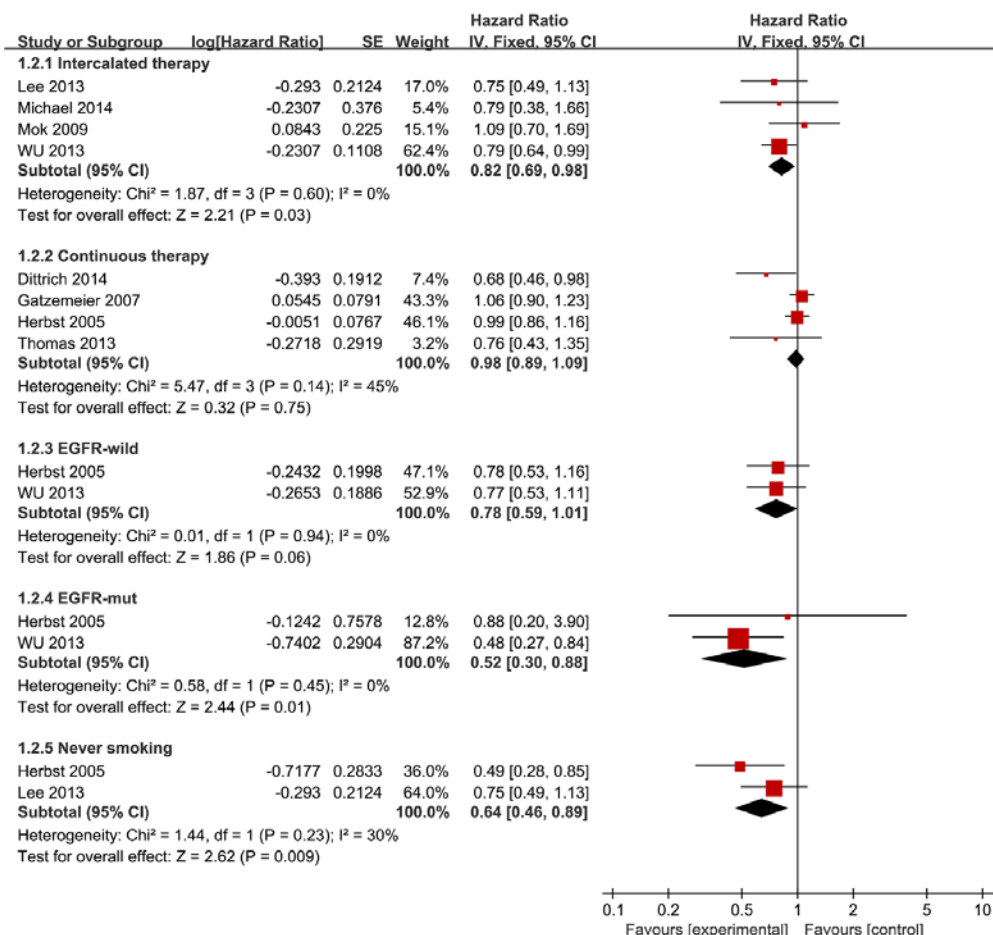
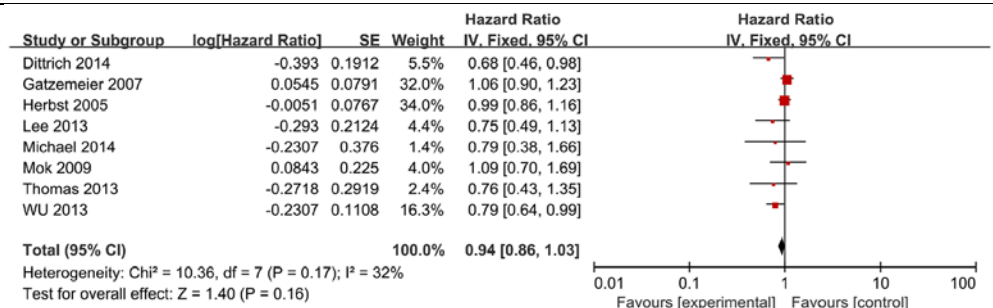
Study	Number of points	Dominant ethnicity	Female	Age (range)	Drug delivery	Treatment comparison	Non-smoker	EGFR-mutant	EGFR-wild-type
Herbst, 2005	1079	Caucasian/934	424	24–84	Continuous	E+Carb+Pac vs. Carb+Pac+Placebo	116	29	198
Gatzemeier, 2007	1159	Caucasian/1064	267	26–84	Continuous	E+Gem+Cisp vs. Gem+Cisp+Placebo	NA	NA	NA
Mok, 2009	154	Asian/145	46	27–79	Intercalated	E+Gem+Cisp or Carb vs. Gem+Cisp or Carb+Placebo	52	NA	NA
Thomas, 2013	146	NA	73	69–90	Continuous	E+Gem vs. E vs. Gem	240	24	19
Lee, 2013	240	Asian/240	157	NA	Intercalated	E+Pem vs. E vs. Pem	219	97	136
Wu, 2013	451	Asian/451	179	31–96	Intercalated	E+Gem+Cisp or Carb vs. Gem+Cisp or Carb+Placebo	219	97	136
Dittrich, 2014	165	Caucasian/157	64	31–84	Continuous	E+Pem vs. E vs Pem	24	NA	NA
Auliac, 2014	151	NA	115	NA	Intercalated	E+docetaxel vs. E vs. docetaxel	11	NA	98
Michael, 2014	54	Caucasian/49	22	38–86	Intercalated	E+Gem vs. Gem	8	NA	NA

PFS





OS



AE

Keine Darstellung nach Mutationsstatus

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Combination of chemotherapy and erlotinib is a viable treatment option for patients with NSCLC, especially for patients who never smoked and patients with EGFR mutation-positive disease. In addition, intercalated administration is an effective combinatorial strategy.

Vale CL et al.,
2015 [37].

Should

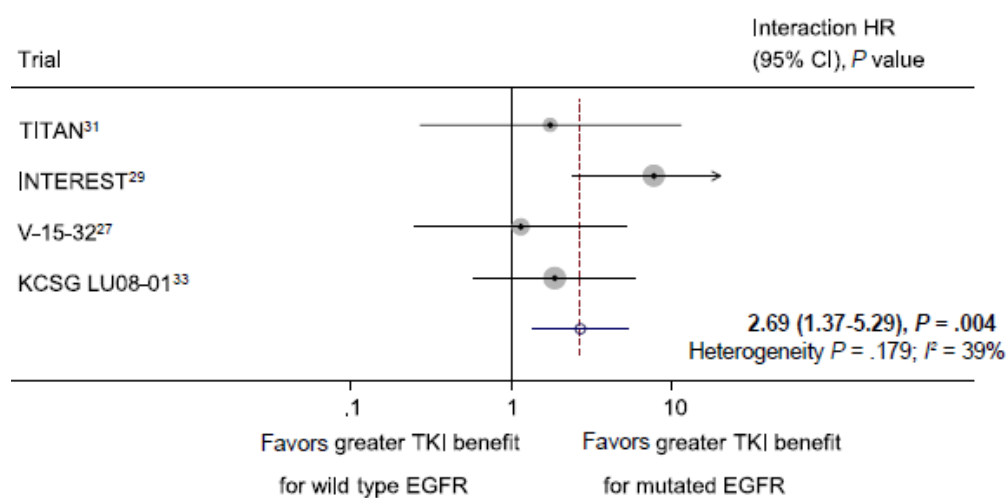
1. Fragestellung

We assessed the effect of TKIs as second-line therapy and maintenance therapy after first-line chemotherapy in two systematic reviews and

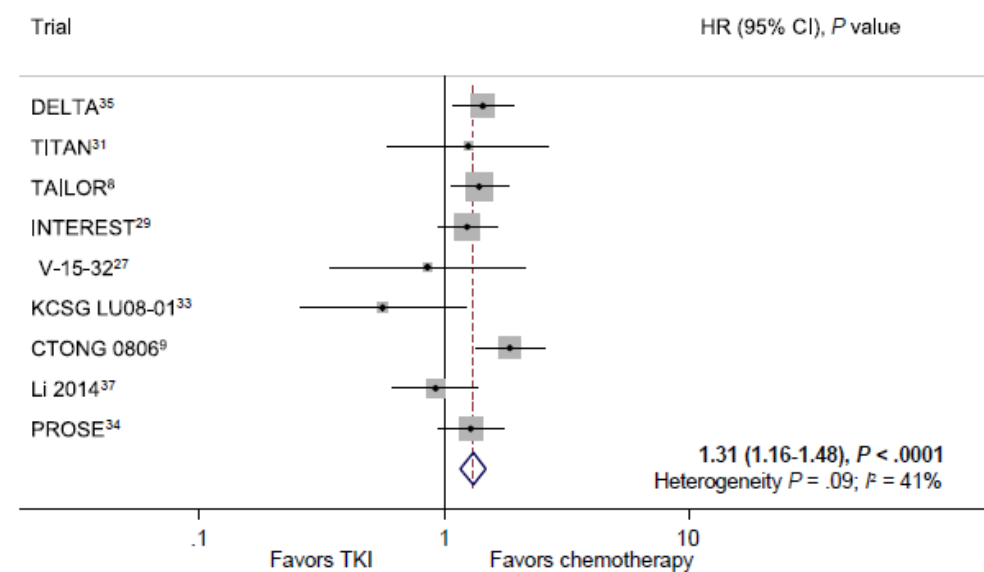
Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials	meta-analyses, focusing on patients without EGFR mutations.
	2. Methodik Population: advanced NSCLC irrespective of sex, age, histology, ethnicity, smoking history, or EGFR mutational status. Patients should not have received previous TKIs Interventionen und Komparatoren: TKI (erlotinib or gefitinib) vs. chemotherapy Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: bis 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Second line: 14 (4388) Maintenance: 6 (2697) Qualitätsbewertung der Studien: The risk of bias of individual trials was assessed with a low risk of bias being desirable for sequence generation, allocation concealment, and completeness of outcome data reporting. Trials in the maintenance setting should have also been at low risk of bias for blinding. Heterogenitätsuntersuchungen: I²
	3. Ergebnisdarstellung Studiencharakteristika: siehe <i>Anhang</i> Zweitlinienbehandlung Trials compared TKIs with either docetaxel or pemetrexed chemotherapy and were conducted between 2003 and 2012. Six trials were carried out in predominantly Asian populations. Randomized patients had good performance status (0-2) and median age ranged from 54.5 to 67.5 years (range, 20-88 years). Most were men and either current or former smokers. One trial included considerably more women (85%) and only never-smokers. Three trials randomized patients with wild type EGFR exclusively. Five trials evaluated EGFR mutation status using a range of methods (including DAKO EGFR Pharma DX and Eppendorf Piezo-electric microdissector). Mutation status was not evaluated in 5 trials. Twelve trials (3963 patients, 90% of total) reported PFS and 14 trials (4355 patients, 99% of total) reported OS. One trial, published in Chinese language, was judged to be unclear for all domains. The remaining 13 trials were all at low risk of bias regarding incomplete outcome data. Missing data on EGFR mutational status largely resulted from unavailable tumor samples or because the trials were conducted before widespread testing. All were judged to be at low risk of bias for sequence generation. For allocation concealment, 10 trials were judged to be at low risk of bias and 3 were judged as unclear risk. No trials were judged to be at high risk for any of the domains assessed.

PFS

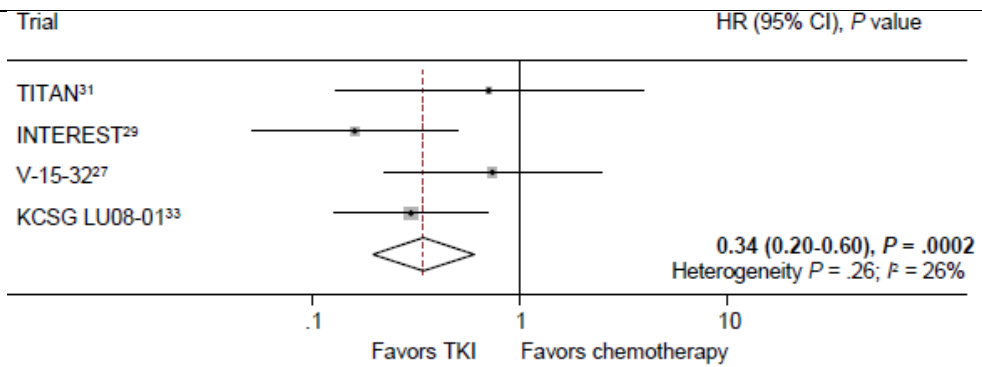
TKI vs. Chemotherapie



TKI Versus Chemotherapy (1302 Patients With Wild Type EGFR)



TKI Versus Chemotherapy (113 Patients With Mutated EGFR)



OS

Table 2 Results for Overall Survival

	Trial, n	Patient, n	Fixed Effect			Random Effect			Interaction HR ^a (95% CI) P	Interaction Heterogeneity, P
			HR	95% CI	P	HR	95% CI	P		
Second-Line Treatment										
EGFR wild type	9	1400	1.06	0.93-1.22	.37	1.06	0.93-1.20	.37	1.15 (0.60-2.18)	.68
EGFR mutations	4	97	0.90	0.49-1.64	.72	0.90	0.49-1.64	.72		.37
Maintenance Treatment										
EGFR wild type	3	707	0.85	0.72-1.02	.06	0.87	0.70-1.07	.70	1.40 (0.76-2.57)	.28
EGFR mutations	3	120	0.59	0.33-1.05	.07	0.59	0.33-1.05	.07		.49

Abbreviations: EGFR = epidermal growth factor receptor; HR = hazard ratio; TKI = tyrosine kinase inhibitor.
^aInteraction HR > 1 shows greater TKI benefit for mutated EGFR.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

For patients with wild type EGFR, TKIs seem to be an ineffective second-line treatment compared with chemotherapy, but might be effective as maintenance treatment, compared with no active treatment. In both settings, TKIs offer **PFS benefits** to patients with mutated EGFR.

- Results showed the effect of TKIs on progression-free survival (PFS) depended on EGFR status (interaction hazard ratio [HR], 2.69; $P = .004$). Chemotherapy benefited patients with wild type EGFR (HR, 1.31; $P < .0001$), TKIs benefited patients with mutations (HR, 0.34; $P = .0002$). Based on 12 trials (85% of randomized patients) the benefits of TKIs on PFS decreased with increasing proportions of patients with wild type EGFR ($P = .014$).
- Six trials of maintenance therapy (2697 patients) were included. Results showed that although the effect of TKIs on PFS depended on EGFR status (interaction HR= 3.58; $P < .0001$), all benefited from TKIs (wild type EGFR: HR, 0.82; $P = .01$; mutated EGFR: HR= 0.24; $P < .0001$).
 There was a suggestion that benefits of TKIs on PFS decreased with increasing proportions of patients with wild type EGFR ($P = .11$).

Tan PS et al 2015 [36].

Bayesian network meta-comparison of maintenance treatments for stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with good performance status not progressing after first-line induction chemotherapy: Results by performance status, EGFR mutation, histology and response to previous induction

1. Fragestellung

Recent trials have suggested that maintenance treatments improve outcomes for patients not progressing after first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, physicians have little guidance on selecting which patients benefit the most and what drug or regimen is optimal. Here, we report a systematic review and network meta-analysis of maintenance treatments in subgroups determined by performance status (PS), epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation, histology and response to induction.

2. Methodik

Population: advanced NSCLC, had at least 80% subjects with good PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS 0-1, World Health Organisation (WHO) PS 0-1, or Karnofsky PS >80,
Intervention: nicht präspezifiziert
Komparator: nicht präspezifiziert
 Maintenance treatment was defined as treatment administered to non-progressing patients after first-line induction chemotherapy
Endpunkte: OS, PFS, AE
Suchzeitraum: 12/2003- 10/2014
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (3850)
Qualitätsbewertung der Studien: nicht erfolgt
Heterogenitätsuntersuchungen: I²

3. Ergebnisdarstellung

Study	Population	Induction	Maintenance	N	Median follow-up (months)
<i>Switch to pemetrexed versus no maintenance</i>					
JMEN [8,39,40]	Treatment-naïve (systemic) stage IIb/IV NSCLC with ECOG PS 0-1 not progressing after induction	Carboplatin or cisplatin/gemcitabine, paclitaxel, or docetaxel (4 cycles)	Switch to pemetrexed 500 mg/m ² day 1 of 21-day cycles plus BSC	441	11.2
			Placebo plus BSC	222	10.1
<i>Switch to gefitinib versus no maintenance</i>					
INFORM, C-TONG 0804 [15,19]	Treatment-naïve stage IIb/IV NSCLC with WHO PS 0-2 not progressing after induction	Platinum-doublet chemotherapy (4 cycles)	Switch to gefitinib 250 mg daily	148	17.8
EORTC 08021/ILCP 01/03 [14]	Treatment-naïve stage IIb/IV NSCLC with WHO PS 0-2 not progressing after induction	Platinum-containing chemotherapy (median 4 cycles, range 2-6 cycles)	Placebo	148	41
			Switch to gefitinib 250 mg daily	86	
			Placebo	87	
<i>Switch to erlotinib versus no maintenance</i>					
SATURN [16,41,42]	Treatment-naïve recurrent or stage IIb/IV NSCLC with ECOG PS 0-1 not progressing after induction	Platinum-doublet chemotherapy (4 cycles)	Switch to erlotinib 150 mg daily	438	11.4
			Placebo	451	11.5
IFCT-GFPC 0502 [17]	Treatment-naïve stage IIb/IV NSCLC with ECOG PS 0-1 not progressing after induction	Cisplatin/gemcitabine (4 cycles)	Switch to erlotinib 150 mg daily	155	25.6
			Observation	155	
<i>Switch to sunitinib versus no maintenance</i>					
CALGB 30607 [43]	Treatment-naïve stage IIb/IV NSCLC with ECOG PS 0-1 not progressing after induction	Platinum containing chemotherapy (4 cycles)	Switch to sunitinib 37.5 mg qd	106	—
			Placebo	104	—
<i>Switch to pazopanib versus no maintenance</i>					
EORTC 08092 [44]	Treatment-naïve advanced NSCLC with ECOG PS 0-2 not progressing after induction	Platinum containing chemotherapy (4-6 cycles)	Switch to pazopanib 800 mg daily	50	—
			Placebo	52	—
<i>Switch to docetaxel versus no maintenance</i>					
Fidias et al. [10,25]	Chemo-naïve stage IIb/IV NSCLC with ECOG PS 0-2 not progressing after induction	Carboplatin/gemcitabine (4 cycles)	Switch to immediate docetaxel 75 mg/m ² day 1 every 21-day cycle (maximum 6 cycles)	153	—
			Delayed docetaxel 75 mg/m ² day 1 every 21-day cycle (maximum 6 cycles) at progression	156	—

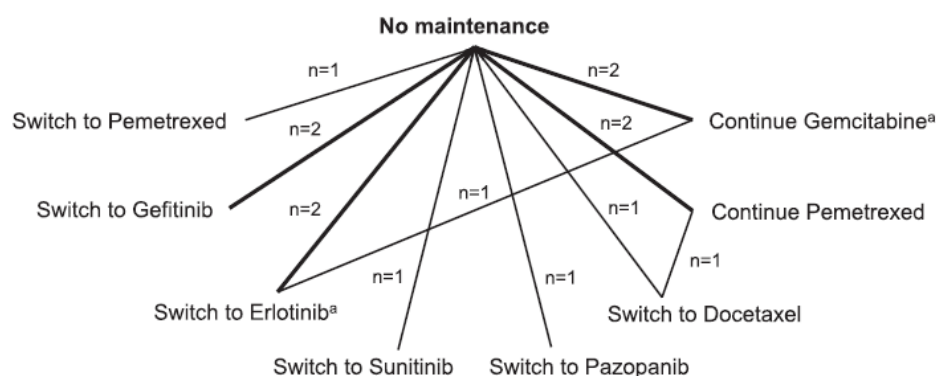
Study	Population	Induction	Maintenance	N	Median follow-up (months)
Switch to docetaxel versus continue pemetrexed Karayama et al. [45]	Chemo-naïve nonsquamous stage IIIb/IV NSCLC with ECOG PS 0-1 not progressing after induction	Carboplatin/pemetrexed (4 cycles)	Switch to docetaxel 60 mg/m ² day 1 every 21-day cycle	25	16.8
			Continue pemetrexed 500 mg/m ² day 1 every 21-day cycle	26	
Continue pemetrexed versus no maintenance PARAMOUNT [9,46,47]	Chemo-naïve nonsquamous stage IIIb/IV NSCLC with ECOG PS 0-1 not progressing after induction ^b	Cisplatin/pemetrexed (4 cycles)	Continue pemetrexed 500 mg/m ² day 1 every 21-day cycle plus BSC ^c	359	12.5
			Placebo plus BSC	180	
Mubarak et al. [48]	Treatment-naïve (systemic) nonsquamous stage IIIb/IV NSCLC with ECOG PS 0-1 not progressing after induction	Cisplatin/pemetrexed (4 cycles)	Continue pemetrexed 500 mg/m ² every 21 days plus BSC	28	–
			BSC	27	
Continue gemcitabine versus no maintenance IFCT-GFPC 0502 [17]	Treatment-naïve stage IIIb/IV NSCLC with ECOG PS 0-1 not progressing after induction ^b	Cisplatin/gemcitabine (4 cycles)	Continue gemcitabine 1250 mg/m ² days 1 and 8 every 21-days cycle	154	25.6
			Observation	155	
Brodowicz et al. [18]	Chemo-naïve stage IIIb/IV NSCLC with Karnofsky PS >80 not progressing after induction ^b	Cisplatin/gemcitabine (4 cycles)	Continue gemcitabine 1250 mg/m ² days 1 and 8 every 21-days cycle plus BSC	66	20.5
			BSC	33	
Pemetrexed/bevacizumab versus bevacizumab alone AVAPERL [35,36]	Treatment-naïve nonsquamous recurrent or stage IIIb/IV NSCLC with ECOG PS 0-1	Cisplatin/pemetrexed/bevacizumab 7.5 mg/kg (4 cycles)	Bevacizumab 7.5 mg/kg/pemetrexed 500 mg/m ² on day 1 of 21-days cycle	128	14.8
			Bevacizumab 7.5 mg/kg on day 1 of 21-days cycle	125	
Erlotinib/bevacizumab versus bevacizumab alone ATLAS [37,38]	Treatment-naïve recurrent or stage IIIb/IV NSCLC with ECOG PS 0-2	Chemotherapy/bevacizumab 15 mg/kg (4 cycles)	Bevacizumab 15 mg/kg on day 1 of 21-days cycle/erlotinib 150 mg daily	370	8.5
			Bevacizumab 15 mg/kg on day 1 of 21-days cycle /placebo	373	

^a Maintenance treatments were continued in patients with complete response, partial response, or stable disease after induction until disease progression, unacceptable toxicity, and/or physician's decision to terminate, unless otherwise stated. Outcomes were measured from randomisation. Where multiple publications are available, most mature results were used.

^b Included 3/539 patients with ECOG PS >1.

^c Subgroup results of subjects with KPS >80 were used. N, sample size; BSC, best supportive care; PS, performance status; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; WHO, World Health Organisation.

Trials included in network meta-analysis evaluating maintenance treatments in good performance status stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients not progressing after first-line induction. Thicknesses of lines are proportional to the number of trials included in analyses.



OS

In the EGFR mutation positive population, SUCRA, probability of being the best, and probability of outperforming no maintenance for switch to EGFR TKI was 94.1%, as these measures are equivalent for the comparison of only two treatments, EGFR TKI and no maintenance. In the EGFR wild-type population, SUCRA, probability of being the best, and probability of outperforming no maintenance for switch to EGFR TKI was 88.3% (Fig. 3, Table 2). Examination of treatment by EGFR mutation interaction showed that switch to EGFR TKI had 84% posterior probability of performing better relative to no maintenance in the EGFR mutation positive versus EGFR wild-type population (Table 2). There was no evidence of a difference between switch erlotinib and switch gefitinib in either the EGFR mutant or wild-type subpopulations (Appendix Table A3). At the time of SATURN

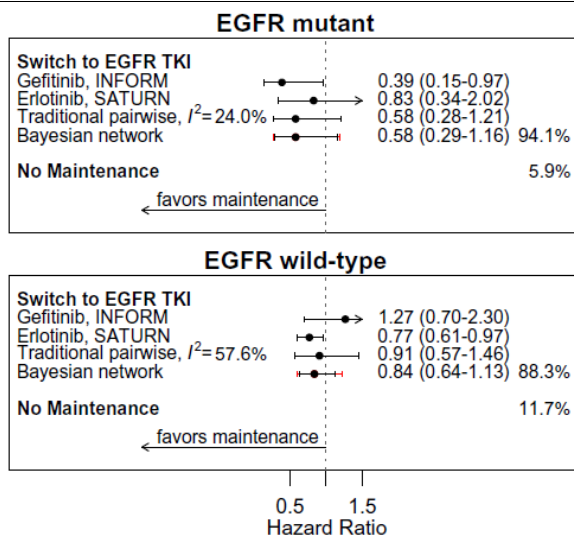
analysis, OS for EGFR mutation positive subjects was not mature with median survival not reached, and authors reported extensive cross-over of subjects receiving erlotinib upon progression (67%) [

Table 2

Overall survival surface under the cumulative ranking curves (SUCRA), posterior probabilities best, posterior probabilities of outperforming no maintenance, and hazard ratios by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS), epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, histology, and induction response for maintenance treatments in good performance status stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients not progressing after first-line induction. Predictive probability estimates represent expected treatment efficacies in a new study or setting. Treatments by covariate interactions examine posterior probability of treatment efficacies relative to no maintenance by patient subgroups.

Maintenance	SUCRA, % (predictive) ^a	Probability best (predictive) ^a	Probability outperforming no maintenance (predictive) ^a	Overall survival, HR (95% CrI)	Treatment by covariate interaction ^b
ECOG PS 0					
Switch to pemetrexed ^c	85.4 (83.7)	0.63 (0.60)	1.00 (0.99)	0.57 (0.37-0.87)	Probability better in PS 0 versus PS 1
Continue pemetrexed ^c	59.7 (59.3)	0.18 (0.19)	0.96 (0.94)	0.70 (0.46-1.06)	0.89 (0.87); $p = 0.149$
Continue gemcitabine	56.1 (55.9)	0.15 (0.16)	0.95 (0.93)	0.72 (0.46-1.07)	0.73 (0.71); $p = 0.469$
Switch to EGFR TKI ^d	45.5 (46.0)	0.04 (0.05)	0.97 (0.94)	0.77 (0.58-1.01)	0.80 (0.77); $p = 0.137$
No maintenance	3.2 (5.1)	0.00 (0.00)	—	1.00	0.65 (0.62); $p = 0.707$
ECOG PS 1					
Switch to pemetrexed ^c	67.3 (65.9)	0.38 (0.36)	0.90 (0.88)	0.80 (0.57-1.13)	—
Switch to EGFR TKI ^d	63.8 (62.3)	0.20 (0.21)	0.95 (0.90)	0.83 (0.66-1.05)	—
Continue pemetrexed ^c	63.2 (62.0)	0.29 (0.28)	0.90 (0.87)	0.82 (0.60-1.12)	—
Continue gemcitabine	42.7 (43.8)	0.13 (0.14)	0.73 (0.71)	0.90 (0.64-1.32)	—
No maintenance	13.0 (16.0)	0.00 (0.00)	—	1.00	—
EGFR mutant					
Switch to EGFR TKI	94.1 (93.3)	0.94 (0.93)	0.94 (0.93)	0.58 (0.29-1.16)	Probability better in EGFR mutant versus wild-type
No maintenance	5.9 (6.7)	0.06 (0.07)	—	1.00	0.84 (0.83); $p = 0.301$
EGFR wild-type					
Switch to EGFR TKI	88.3 (84.4)	0.88 (0.84)	0.88 (0.84)	0.84 (0.64-1.13)	—
No maintenance	11.7 (15.6)	0.12 (0.16)	—	1.00	—
Nonsquamous					
Switch to pemetrexed	76.6 (74.7)	0.30 (0.29)	0.99 (0.98)	0.70 (0.52-0.94)	Probability better in nonsquamous versus squamous
Switch to docetaxel	70.3 (69.9)	0.54 (0.53)	0.81 (0.81)	0.63 (0.22-1.80)	0.96 (0.94); $p = 0.039$
Switch to EGFR TKI ^d	60.5 (59.4)	0.09 (0.10)	0.98 (0.95)	0.78 (0.62-0.99)	—
Continue pemetrexed	56.1 (55.7)	0.05 (0.07)	0.96 (0.93)	0.80 (0.62-1.04)	0.80 (0.75); $p = 0.335$
Continue gemcitabine	23.1 (25.1)	0.01 (0.02)	0.59 (0.58)	0.96 (0.70-1.35)	—
No maintenance	13.4 (15.2)	0.00 (0.00)	—	1.00	0.16 (0.19); $p = 0.429$
Squamous					
Continue gemcitabine	88.4 (86.0)	0.79 (0.74)	0.92 (0.90)	0.74 (0.49-1.16)	—
Switch to EGFR TKI ^d	56.6 (55.9)	0.13 (0.15)	0.78 (0.74)	0.91 (0.70-1.18)	—
No maintenance	31.5 (32.8)	0.02 (0.02)	—	1.00	—
Switch to pemetrexed	23.5 (25.3)	0.07 (0.08)	0.36 (0.37)	1.07 (0.72-1.58)	—
Induction response CR/PR					
Switch to docetaxel	87.9 (86.2)	0.66 (0.62)	0.99 (0.98)	0.61 (0.40-0.93)	Probability better in CR/PR versus SD
Continue gemcitabine	62.5 (61.1)	0.15 (0.15)	0.94 (0.91)	0.96 (0.95); $p = 0.044$	0.87 (0.84); $p = 0.081$
Continue pemetrexed ^c	51.5 (51.3)	0.09 (0.10)	0.87 (0.85)	0.77 (0.52-1.08)	0.81 (0.56-1.17); $p = 0.770$
Switch to pemetrexed ^c	51.3 (51.1)	0.10 (0.11)	0.86 (0.84)	0.81 (0.55-1.19)	0.14 (0.17); $p = 0.219$
Switch to EGFR TKI ^d	37.9 (38.8)	0.01 (0.02)	0.89 (0.84)	0.87 (0.70-1.09)	0.25 (0.30); $p = 0.317$
No maintenance	9.0 (11.5)	0.00 (0.00)	—	1.00	—

Overall survival by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) and epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status for maintenance treatments in good performance status stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients not progressing after first-line induction. Treatments were compared to no maintenance. aBayesian network estimates reported as hazard ratio (95% credible intervals in black and 95% predictive intervals in red). bSwitch pemetrexed [39] and continue pemetrexed estimates were estimated from trials results within the nonsquamous population. cTKI estimates by PS were in a predominantly Caucasian population. TKI, tyrosine kinase inhibitors; HR, hazard ratio.



PFS

PFS benefit was broadly consistent with OS benefit although more pronounced, with selected maintenance treatments showing remarkable $\geq 99\%$ probability of outperforming no maintenance.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Für alle Patienten (unabhängig vom Mutationsstatus):

Selected maintenance treatments showed clinically meaningful benefits of P20% reduction in hazards of death with P90% probability of outperforming no maintenance in terms of OS: (i) switch to or continue pemetrexed (nonsquamous), continue gemcitabine, or switch to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) for PS 0 patients, (ii) switch to pemetrexed (nonsquamous) for PS 1 patients, (iii) switch to EGFR TKI for EGFR mutation positive patients, (iv) switch to or continue pemetrexed or switch to EGFR TKI for nonsquamous patients, (v) continue gemcitabine for squamous patients, (vi) switch to docetaxel or continue gemcitabine for responders to induction, or (vii) switch to or continue pemetrexed (nonsquamous) or switch to EGFR TKI for patients with stable disease post-induction.

Maintenance treatments show clinically meaningful survival benefits in good performance status patients with advanced NSCLC not progressing after first-line chemotherapy. Benefits are optimised by targeting specific maintenance to individual patients guided by PS, EGFR mutation status, histology and response to induction.

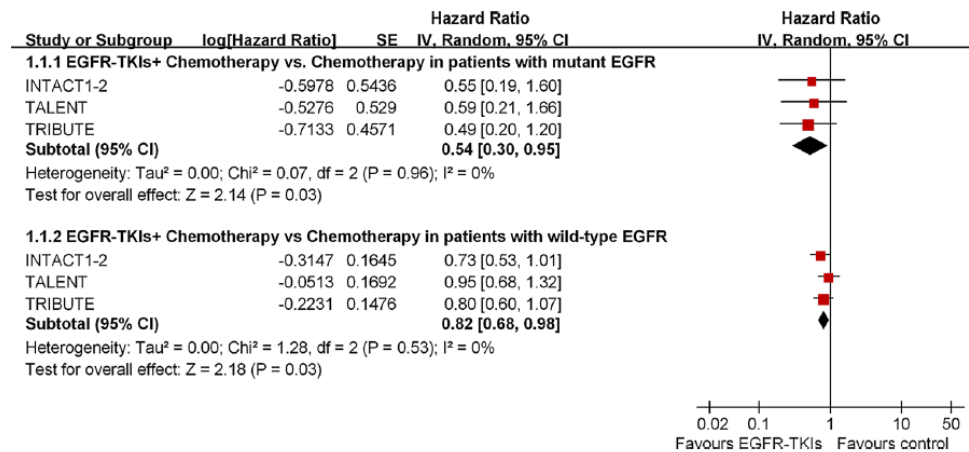
Hinweis der FBMed:

Es erfolgte keine Qualitätsbewertung der Primärstudien.

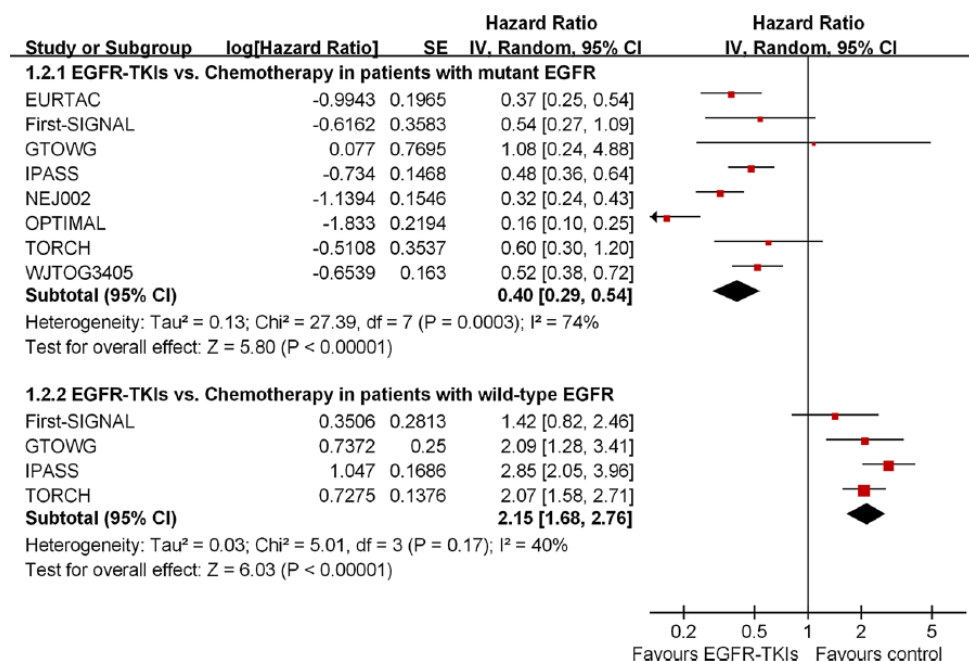
Sheng Z , Zhang Y, 2015 [34]. EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer	1. Fragestellung EGFR-TKIs added to chemotherapy and EGFR-TKIs single agent have been used as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with and without EGFR mutations. However, direct headto- head comparison between them is still lacking. We performed indirect comparisons to assess the treatment effects of EGFR-TKIs added to chemotherapy versus EGFR-TKIs alone via common comparator of standard chemotherapy in both subgroups. 2. Methodik Population: advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV) Intervention: first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib) Komparator: control: standard platinum doublet chemotherapy as firstline treatment Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: bis 09/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt): 12 (2031) Qualitätsbewertung der Studien: Two reviewers (Z.X.S. and Y.X.Z.) independently assessed the quality of selected studies using the following criteria: (1) generation of allocation concealment, (2) description of dropouts, (3) masking of randomization, intervention, outcome assessment, and (4) intention-to-treat (ITT) analyses. Each criterion was rated as yes, no, or unclear. Heterogenitätsuntersuchungen: I² 3. Ergebnisdarstellung Table 1 Demographic characteristics of patients <table><tr><th>Study name (Ref)</th><th>No. of EGFR⁻</th><th>No. of EGFR⁺</th><th>Therapy regimen</th><th>EGFR assessment method</th></tr><tr><td colspan="5"><i>EGFR-TKIs versus Chemotherapy</i></td></tr><tr><td>First-SIGNAL [3]</td><td>54</td><td>43</td><td>Gefitinib versus CisG</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>IPASS [4, 5]</td><td>176</td><td>261</td><td>Gefitinib versus CP</td><td>ARMS</td></tr><tr><td>WJTOG3405 [6, 7]</td><td>0</td><td>172</td><td>Gefitinib versus CisD</td><td>Direct sequencing, PCR clamp</td></tr><tr><td>NEJ002^b [8, 9]</td><td>0</td><td>228</td><td>Gefitinib versus CP</td><td>PCR clamp</td></tr><tr><td>GTOWG^a [10]</td><td>75</td><td>10</td><td>Erlotinib versus CV</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>TORCH [11]</td><td>236</td><td>39</td><td>Erlotinib versus CisG</td><td>Direct sequencing/fragment analysis/MS</td></tr><tr><td>EURTAC [12]</td><td>0</td><td>173</td><td>Erlotinib versus platinum-G or platinum-D</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>OPTIMAL [13, 14]</td><td>0</td><td>154</td><td>Erlotinib versus CG</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td colspan="5"><i>EGFR-TKIs + Chemotherapy</i></td></tr><tr><td>INTACT 1 [15, 16]</td><td>280</td><td>32</td><td>Gefitinib + CisG versus CisG</td><td>Direct sequencing</td></tr><tr><td>INTACT 2 [16, 17]</td><td></td><td></td><td>Gefitinib + CP versus CP</td><td></td></tr><tr><td>TALENT [18, 19]</td><td>NA</td><td>NA</td><td>Erlotinib + CisG versus CisG</td><td>NA</td></tr><tr><td>TRIBUTE [20]</td><td>198</td><td>29</td><td>Erlotinib + CP versus CP</td><td>Direct sequencing</td></tr></table> ARMS amplification refractory mutation system, CisG cisplatin-gemcitabine, CP carboplatin-paclitaxel, CV carboplatin-vinorelbine, CisD cisplatin-docetaxel, CG carboplatin-gemcitabine, G gemcitabine, D docetaxel, EGFR⁺ presence of epidermal growth factor receptor mutation, EGFR⁻ absence of epidermal growth factor receptor mutation, NA not available, PCR polymerase chain reaction. EGFR mutation based on exon 19 and exon 21 only ^a Trials reported in abstract format ^b Median age not available; mean age calculated instead	Study name (Ref)	No. of EGFR ⁻	No. of EGFR ⁺	Therapy regimen	EGFR assessment method	<i>EGFR-TKIs versus Chemotherapy</i>					First-SIGNAL [3]	54	43	Gefitinib versus CisG	Direct sequencing	IPASS [4, 5]	176	261	Gefitinib versus CP	ARMS	WJTOG3405 [6, 7]	0	172	Gefitinib versus CisD	Direct sequencing, PCR clamp	NEJ002 ^b [8, 9]	0	228	Gefitinib versus CP	PCR clamp	GTOWG ^a [10]	75	10	Erlotinib versus CV	Direct sequencing	TORCH [11]	236	39	Erlotinib versus CisG	Direct sequencing/fragment analysis/MS	EURTAC [12]	0	173	Erlotinib versus platinum-G or platinum-D	Direct sequencing	OPTIMAL [13, 14]	0	154	Erlotinib versus CG	Direct sequencing	<i>EGFR-TKIs + Chemotherapy</i>					INTACT 1 [15, 16]	280	32	Gefitinib + CisG versus CisG	Direct sequencing	INTACT 2 [16, 17]			Gefitinib + CP versus CP		TALENT [18, 19]	NA	NA	Erlotinib + CisG versus CisG	NA	TRIBUTE [20]	198	29	Erlotinib + CP versus CP	Direct sequencing
Study name (Ref)	No. of EGFR ⁻	No. of EGFR ⁺	Therapy regimen	EGFR assessment method																																																																								
<i>EGFR-TKIs versus Chemotherapy</i>																																																																												
First-SIGNAL [3]	54	43	Gefitinib versus CisG	Direct sequencing																																																																								
IPASS [4, 5]	176	261	Gefitinib versus CP	ARMS																																																																								
WJTOG3405 [6, 7]	0	172	Gefitinib versus CisD	Direct sequencing, PCR clamp																																																																								
NEJ002 ^b [8, 9]	0	228	Gefitinib versus CP	PCR clamp																																																																								
GTOWG ^a [10]	75	10	Erlotinib versus CV	Direct sequencing																																																																								
TORCH [11]	236	39	Erlotinib versus CisG	Direct sequencing/fragment analysis/MS																																																																								
EURTAC [12]	0	173	Erlotinib versus platinum-G or platinum-D	Direct sequencing																																																																								
OPTIMAL [13, 14]	0	154	Erlotinib versus CG	Direct sequencing																																																																								
<i>EGFR-TKIs + Chemotherapy</i>																																																																												
INTACT 1 [15, 16]	280	32	Gefitinib + CisG versus CisG	Direct sequencing																																																																								
INTACT 2 [16, 17]			Gefitinib + CP versus CP																																																																									
TALENT [18, 19]	NA	NA	Erlotinib + CisG versus CisG	NA																																																																								
TRIBUTE [20]	198	29	Erlotinib + CP versus CP	Direct sequencing																																																																								

PFS

Meta-analysis of the treatment effects (**EGFR-TKIs added to chemotherapy versus chemotherapy alone**) on progression-free survival (PFS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model

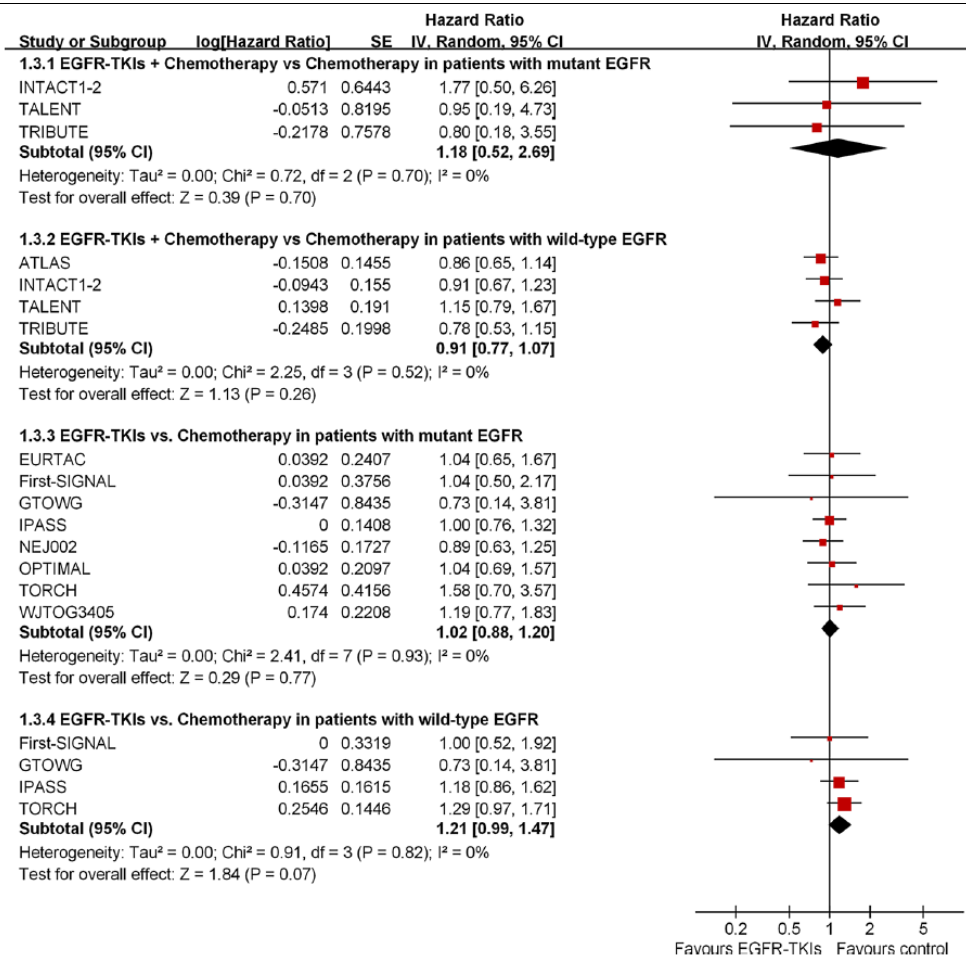


Meta-analysis of the treatment effects (**EGFR-TKIs single agent versus chemotherapy**) on progressionfree survival (PFS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model

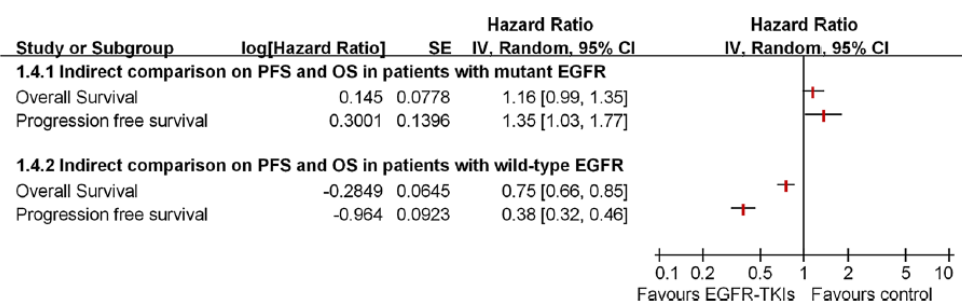


OS

Meta-analysis of the treatment effects (EGFR-TKIs arms versus chemotherapy) on overall survival (OS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model



Indirect comparison of chemotherapy added to EGFR-TKIs versus EGFR-TKIs single agent on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in previously untreated advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations. HR hazard ratio, CI 95 % confidence interval. Random, random-effects model



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In summary, addition of chemotherapy to EGFR-TKIs as first-line treatment did confer an additive benefit over EGFR-TKIs alone in patients with wild-type EGFR tumors, but was inferior to EGFR-TKIs alone in patients with mutant EGFR tumors.

Pilkington G et al, 2015 [31]. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer	1. Fragestellung Our aim was to evaluate the clinical effectiveness of chemotherapy treatments currently licensed in Europe and recommended by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC). 2. Methodik Population: advanced NSCLC, patients with known EGFRmutation status Intervention: first-line chemotherapy treatments; treatments had to be currently licensed for use in Europe and recommended by NICE Komparator: - Endpunkte: OS, median PFS/TTP, overall response rate, 1- and 2-year survival, adverse events (AEs) and QoL data Suchzeitraum: 2001 – 8/2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt): 23 Qualitätsbewertung der Studien: Heterogenitätsuntersuchungen: 3. Ergebnisdarstellung Overall, the quality of the included RCTs was poor—few trials fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials. All trials reported the number of patients randomised, however only six RCTs were assessed as adequately randomised with adequate concealment of allocation. All trials reported eligibility criteria; 20 trials reported detailed information about baseline comparability and three trials partially reported information about baseline comparability, but only five trials achieved baseline comparability. Although the majority of trials reported second-line chemotherapy, only one trial20 was designed to consider second-line therapy. Seven trials were reported as 'open' and it was assumed that assessors, administrators and patients were not blinded to treatment except for one trial where the radiologist was stated to be blinded. Blinding of participants, investigators or outcome assessors was not reported in 16 studies. The outcomes of over 80% of patients were assessed in all studies and all studies reported reasons for dropout; 10 trials used an intention to treat approach to assess OS. Five of the trials appeared to report fewer outcomes than initially stated, thus indicating the possibility of selective reporting. OS/ PFS für EGFR M+
--	---

Table 3 MA and MTC results, NSCLC population with EGFR M+ status

Reference treatment vs comparator	Total deaths/patients in both arms	MA HR (95% CI) N=3	MTC HR (95% CI) N=3
Overall survival			
PAX+PLAT vs GEF ^{31 36}	199*/448	0.94 (0.74 to 1.18)	0.94 (0.67 to 1.3)
DOC+PLAT vs GEF ³²	NR/172	1.64 (0.75 to 3.58)†	1.64 (0.54 to 4.96)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT	No trial data	No trial data	0.57 (0.18 to 1.81)
Progression-free survival			
PAX+PLAT vs GEF ^{31 36}	NR/488	0.38 (0.24 to 0.60)	0.39 (0.29 to 0.52)
DOC+PLAT vs GEF ³²	NR/172	0.49 (0.33 to 0.73)†	0.49 (0.28 to 0.86)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT	No trial data	No trial data	0.79 (0.42 to 1.48)

*Overall survival events not reported by EGFR M+.

†Direct evidence.

Bold text indicates statistically significant results.

DOC, docetaxel; GEF, gefitinib; MA, meta-analysis; MTC, mixed treatment comparison; NR, not reported; NSCLC, non-small cell lung cancer; PAX, paxitaxel; PLAT, platinum.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

NSCLC population with EGFR+ status Evidence was found that EGFR M+ patients have a better prognosis than other NSCLC patients; this means that gefitinib could only be compared with two standard treatments through evidence from three small trials which recruited from this specific patient subgroup. As there is currently no evidence of OS advantage, at the current price paid by the UK NHS, gefitinib does not appear to be cost effective compared to docetaxel or paclitaxel doublets.

The evidence relating to patients with EGFR M+ status is based on the results from three trials conducted in East Asian countries.

Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. [N Engl J Med](#) 2009;361:947–57.

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. [N Engl J Med](#) 2010;362:2380–8.

Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. [Lancet Oncol](#) 2010;11:121–8.

Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). [J Clin Oncol](#) 2011;29:2866–74.

It is questionable whether the results of these trials are generalisable to UK clinical practice as evidence suggests that East Asian populations with NSCLC have a more favourable prognosis compared with non-East Asian populations. EGFR mutation rates are likely to differ between countries (in Europe and the UK estimated EGFR M+ rates are low compared to Asian countries), although the actual response to chemotherapy may not differ in patients with the same mutation status. Evidence from our review shows that patients who are EGFR M+ have improved OS outcomes compared to all other patients. As yet there are no relevant UK-based trial data for patients with EGFR M+ status; this is not surprising as only a small proportion of UK patients participate in international RCTs. In trials where ethnicity is not a risk factor for disease, this is less of a problem when considering the generalisability

	of results. 5. Hinweis der FBMed Das Ende des Suchzeitraumes lag 5 Jahre vor dem Veröffentlichungsjahr dieses SR.
Liu J et al., 2015 [21]. The Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Molecularly Selected Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 30 Randomized Controlled Trials	Fragestellung To determine the efficacy of first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKIs) in molecularly selected patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), we performed this pooled analysis. Methodik Population: advanced NSCLC, patients with known EGFR mutation status Intervention: first-generation EGFR-TKIs (erlotinib or gefitinib) Komparator: standard chemotherapy or placebo. Endpunkte: PFS, OS Suchzeitraum: bis 09/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30 (4053) Qualitätsbewertung der Studien: Two reviewers (Z.X.S. and Y.X.Z.) independently assessed the quality of selected studies using the following criteria: (1) generation of allocation concealment, (2) description of drop-outs, (3) masking of randomization, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat (ITT) analysis. Each criterion was rated as yes, no, or unclear. Heterogenitätsuntersuchungen: Cochrane χ^2 test, I^2 Ergebnisdarstellung All included trials were open-labeled. Random sequence generation and allocation concealment were performed adequately in most of the trials. None were blinded. Only two trials that exclusively designed for wild-type EGFR patients and four trials that designed for mutant EGFR patients reported intention-to-treat analyses, and description of dropouts for molecularly selected patients.

Table 1 Main characteristics of the studies included in the meta-analysis

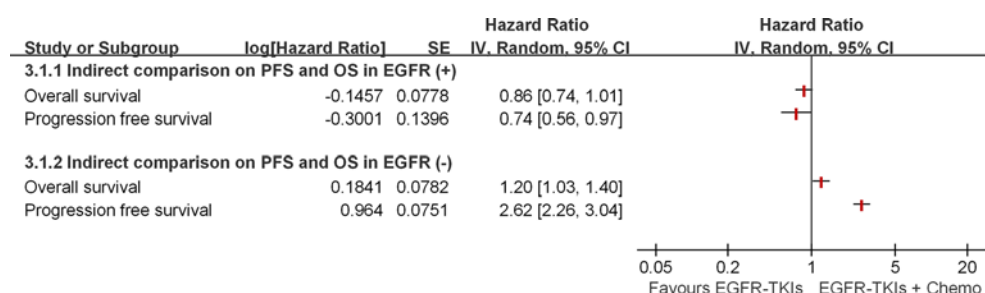
Study name (year)	No. of patients		Therapy Regimen	EGFR Assessment Method
	EGFR [−]	EGFR ⁺		
EGFR TKIs vs. Chemotherapy				
First-Line Therapy				
First-SIGNAL 2012 [15]	54	43	Gefitinib vs. CisG	Direct sequencing
IPASS 2009 [16, 17]	176	261	Gefitinib vs. CP	ARMS
GTOWG 2010 [18]	75	10	Erlotinib vs. CV	Direct sequencing
TORCH 2012 [19]	236	39	Erlotinib vs. CisG	Direct sequencing/Fragment analysis/MS
ML 20322, 2012 [20]	36	24	Erlotinib vs. vinorelbine	Direct sequencing
WJTOG3405 [21, 22]	0	172	Gefitinib vs. CisD	Direct sequencing, PCR clamp
NEJ002 23, [24]	0	228	Gefitinib vs. CP	PCR clamp
EURTAC [25]	0	173	Erlotinib vs. platinum-G or platinum-D	Direct sequencing
OPTIMAL [26, 27]	0	154	Erlotinib vs. CG	Direct sequencing
Second/Third-Line Therapy				
V-15-32 2008 [28]	26	31	Gefitinib vs. D	Direct sequencing
INTEREST 2008 [29, 30]	253	44	Gefitinib vs. D	Direct sequencing
KCSG-LU08-01 2012 [31]	38	33	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing
CTONG-0806 2013 [32]	157	0	Gefitinib vs. Pem	Direct sequencing
TAILOR 2013 [33]	219	0	Erlotinib vs. D	Direct sequencing + fragment analysis
DELTA 2014 [34]	199	56	Erlotinib vs. Docetaxel	PCR-based method
TITAN 2012 [35]	149	11	Erlotinib vs. pem or D	Direct sequencing
NCT01565538 2014 [36]	123	0	Erlotinib vs. pem	ARMS
CT/06.05, 2013 [37]	112	11	Erlotinib vs. pem	Direct sequencing
PROSE [38]	163	14	Erlotinib vs. pem or D	NA
EGFR TKIs vs. Placebo				
First-line Therapy				
TOPICAL 2010 [39, 40]	362	28	Erlotinib vs. placebo	SequenomOncoCarta Panel
Second/Third-Line Therapy				
ISEL 2005 [41]	189	26	Gefitinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS
BR21 2005 [42, 43]	170	34	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing, ARMS
Maintenance Therapy				
IFCT-GFPC 0502 2010 [44]	106	8	Erlotinib vs. Placebo	NA
INFORM 2011 [45]	49	30	Gefitinib vs. Placebo	NA
SATURN 2010 [46]	388	49	Erlotinib vs. Placebo	Direct sequencing
EGFR TKIs + Chemotherapy vs. Chemotherapy alone				
First-Line Therapy				
INTACT 1 [▲] 2004 [47, 48]	280	32	Gefitinib + CisG vs. CisG	Direct sequencing
INTACT 2 [▲] 2004 [48, 49]			Gefitinib + CP vs. CP	
TALENT 2007 [50, 51]	NA	NA	Erlotinib + CisG vs. CisG	NA
TRIBUTE 2005 [52]	198	29	Erlotinib + CP vs. CP	Direct sequencing
Maintenance Therapy				
ATLAS 2013 [53]	295	52	Erlotinib + B vs. B	NA

* No. number, ARMS Amplification refractory mutation system, MS MassARRAY, CG Carboplatin-gemcitabine, CisD Cisplatin-docetaxel, CisG Cisplatin-gemcitabine, CisPem Cisplatin-pemetrexed, CP Carboplatin-paclitaxel, CV Carboplatin-vinorelbine, D Docetaxel, PEM Pemetrexed, B Bevacizumab, EGFR⁺ Presence of epidermal growth factor receptor mutation, EGFR⁻ Absence of epidermal growth factor receptor mutation, G Gemcitabine, NA Not available, PCR Polymerase chain reaction; * EGFR mutation based on exon 19 and exon 21 only; [▲] INTACT 2 and INTACT 1 did not report the No. of patients with known EGFR status separately, but reported it together. Also, they both used direct sequencing as the EGFR assessment method

PFS Twenty-eight trials provided available data on PFS except ISEL and BR21 in molecularly selected patients. The treatment effect of EGFR-TKIs in different subgroups is indicated in Fig. 2. *Siehe Anlage 1* - In those patients with mutant EGFR, EGFR-TKIs treatment produced a prominent reduction of the risk of progression over chemotherapy in the first-line setting (HR=0.41 [0.31, 0.55], p<0.00001) and second/third-line treatment (HR=0.46 [0.24, 0.89], p=0.02), as shown in Fig. 2a. However, using a random-effects model, the pooled analysis showed a significantly longer PFS with chemotherapy than with TKIs in the patients with wild-type EGFR (HR, 1.38 [1.12, 1.70], p=0.002) (Fig. 2b), and EGFR-TKIs have fared worse than chemotherapy in the first-line setting (HR=1.65 [1.06, 2.58], p=0.03) and in the second/third-line treatment (1.27 [1.08, 1.51], p=0.005) (Fig. 2b). Also, there were three outlying small trials (ML 20322, V-15-32, KCSG-LU08-01) [20, 28, 31] of less than 50 patients with wild-type EGFR. To strengthen the results of this subgroup analysis, the three small trials

including less than 50 patients with wild-type EGFR were excluded; the same trend favoring chemotherapy over EGFR-TKIs was also found for first-line setting (HR=2.15 [1.68, 2.76], $p<0.00001$) for second/third-line setting (HR= 1.35 [1.17, 1.56], $p<0.00001$). The heterogeneity within each subgroup decreased prominently, but the difference between the first-line and second/third-line subgroup was significant ($p=0.001$). The pooled results of four trials showed that patients treated with EGFR-TKIs had a more pronounced PFS benefit compared with placebo among patients with (HR, 0.26 [0.09, 0.79], $p=0.02$) (Fig. 2c) and without (HR, 0.83 [0.72, 0.95], $p=0.006$) (Fig. 2d) EGFR mutant tumors. The heterogeneity between the EGFR mutant subpopulation and EGFR wildtype one is significant ($p=0.04$), suggesting these patients harboring EGFR mutation had a greater improvement in PFS. This benefit was consistent across those trials within the subgroup of patients with EGFR wild-type tumors, but the heterogeneity within the subgroup of EGFR mutant patients was significant because of the TOPICAL trial [39, 40], which was the only trial of first-line treatment. The other three trials were conducted compared EGFR-TKIs versus placebo for maintenance treatment. When pooling them, the same trend favoring EGFR-TKIs over placebo was also found among patients with (HR, 0.14 [0.08, 0.26], $p<0.00001$) (Fig. 2c) and without (HR, 0.81 [0.68, 0.97], $p=0.02$) (Fig. 2d) EGFR mutant tumors. The pooled results of five trials showed that patients treated with EGFR-TKIs added to chemotherapy had a more pronounced PFS benefit over chemotherapy alone among patients with (HR, 0.49 [0.32, 0.77], $p=0.002$) (Fig. 2e) and without (HR, 0.83 [0.71, 0.96], $p=0.01$) (Fig. 2f) EGFR mutant tumors. The heterogeneity between the two subpopulation is significant ($p=0.03$), suggesting that these patients harboring EGFR mutation had a greater improvement. Four of the five trials were conducted using EGFR-TKIs in combination with standard platinum doublet chemotherapy for previously untreated patients. When pooling them, the therapeutic advantage for the concurrent addition of EGFR-TKIs to standard first-line platinum doublet chemotherapy was similar: the summary HRs were 0.54 [0.30, 0.95] ($p=0.03$) (Fig. 2e) for patients with EGFR mutant tumors, 0.82 [0.68, 0.98] ($p=0.03$) (Fig. 2f) for patients with EGFR wild-type tumors, respectively. **OS** In OS analysis, only single-agent EGFR-TKIs was inferior to chemotherapy in EGFR wild-type patients in both the first-line and second/third-line therapy settings: the summary HR was 1.13, [1.02, 1.26] ($p=0.02$) for EGFR-TKIs vs. Chemotherapy (Fig. 3b). Vgl. Anlage 1 - No statistically significant difference in terms of overall survival was observed in any other subgroup analysis (Fig. 3): for these patients with mutant EGFR, the summary HRs were 1.01, [0.87, 1.17] ($p=0.94$) for EGFR-TKIs vs. Chemotherapy, 0.72, [0.45, 1.15] ($p=0.17$) for EGFR-TKIs vs. placebo, 0.74, [0.40, 1.38] ($p=0.35$) for EGFR-TKIs added to chemotherapy vs. Chemotherapy alone, respectively. For these patients with wild-type EGFR, the summary HRs were 0.93, [0.77, 1.12] ($p=0.45$) for EGFR-TKIs vs. placebo, 0.91, [0.77, 1.07] ($p=0.26$) for EGFR-TKIs added to chemotherapy vs. Chemotherapy alone, respectively.

Indirect Comparison of EGFR-TKIs Versus EGFR-TKIs Added to Chemotherapy Indirect comparison of EGFR-TKIs versus EGFR-TKIs added to chemotherapy when using standard platinum doublet chemotherapy as common comparator was shown in Fig. 4. For patients with mutant EGFR, EGFR-TKIs was superior to the combination of EGFR-TKIs and chemotherapy in terms of PFS (HR, 0.74 [0.56, 0.97], p=0.03) (Fig. 4a). A marginal trend towards the same direction was also found in the survival analysis (HR, 0.86 [0.74, 1.01], p=0.06) (Fig. 4c). In contrast, EGFR-TKIs was inferior to the combination of EGFR-TKIs and chemotherapy in the EGFR wild-type subpopulation in terms of PFS (HR, 2.62 [2.26, 3.04], p<0.001) (Fig. 4b) and OS (HR, 1.20 [1.03, 1.40], p=0.02) (Fig. 4d).



Anmerkungen/Fazit der Autoren For EGFR mutant patients, EGFR-TKIs therapy produced a prominent PFS benefit in all settings. Among EGFR wild-type patients, EGFR-TKIs were inferior to chemotherapy both for first-line treatment and for second/thirdline treatment. However, EGFR-TKIs maintenance and addition of EGFR-TKIs to chemotherapy could provide additive benefit over chemotherapy alone in such EGFR wild-type patients.

Lee CK et al., 2015 [19].

Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors

Fragestellung

We examined the impact of different epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on progression-free survival (PFS) in patients with advanced EGFR-mutated non–small-cell lung cancer treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as first-line therapy.

Methodik Population: advanced NSCLC, EGFR M+

Intervention: EGFR TKIs

Komparator: chemotherapy

Endpunkte: PFS

Suchzeitraum: 2004 – 02/2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (1649)

Qualitätsbewertung der Studien: keine Angaben

Heterogenitätsuntersuchungen: chi Quadrat Cochran Q test

Ergebnisdarstellung

Table 1. Characteristics of Patients in Constituent Trials											
Study Name, Year	Treatment Comparison	Median PFS (months)	No. of Patients	Exon 19 Deletion (%)	Exon 21 L858R Substitution (%)	Age < 65 Years (%)	ECOG PS 0 and 1 (%)	Asian (%)	Women (%)	Never-Smoker (%)	Adenocarcinoma (%)
NEJ002, 2010, 2013 ^{2,15*}	Gefitinib v CP	10.8 v 5.4	224†	51	43	49	99	100	63	62	93
WJTOG 3405, 2010, 2012 ^{3,16}	Gefitinib v CisD	9.6 v 6.5	172	51	49	53	100	100	69	69	97
OPTIMAL, 2011, 2012 ^{4,18}	Erlotinib v CG	13.1 v 4.6	154	53	47	75	94	100	59	71	87
EURTAC, 2012 ⁵	Erlotinib v platinum-G or platinum-D	9.7 v 5.2	173	66	34	49	86	0	73	69	92
LUX-Lung 3, 2013 ^{6*}	Afatinib v CisPem	11.1 v 6.9	345	49	40	61	100	72	65	68	100
LUX-Lung 6, 2014 ^{7*}	Afatinib v CisG	11.0 v 5.6	364	51	38	76	100	100	65	77	100
ENSURE, 2014 ^{8†}	Erlotinib v CisG	11.0 v 5.5	217	54	45	79	94	100	61	71	94

Abbreviations: CG, carboplatin-gemcitabine; CisD, cisplatin-docetaxel; CisG, cisplatin-gemcitabine; CisPem, cisplatin-pemetrexed; CP, carboplatin-paclitaxel; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EURTAC, European Tarceva Versus Chemotherapy; NEJ002, North East Japan 002; PFS, progression-free survival; PS, performance status; WJTOG, West Japan Thoracic Oncology Group.
*Includes patients with uncommon mutations of the *EGFR* gene.
†NEJ002 recruited a total of 228 patients; PFS outcome was only reported for 224 patients.
‡Reported in abstract only.

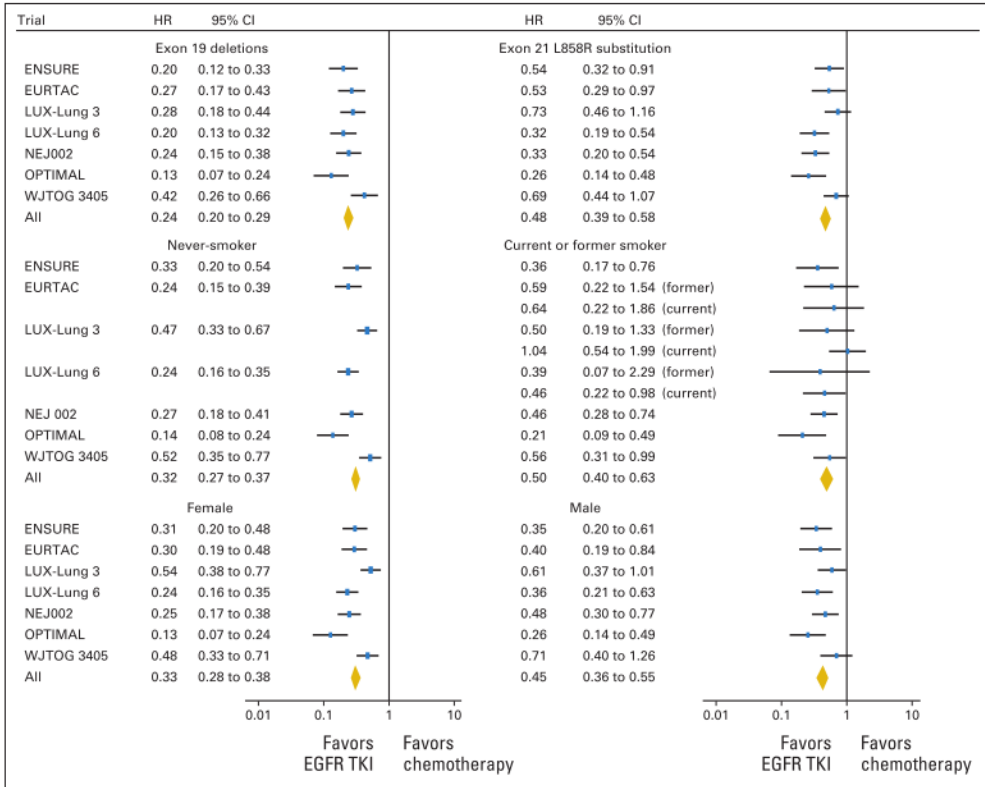


Fig 2. Forest plot of the effect of treatment on progression-free survival in subgroups of patients according to mutations of the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene, smoking status, and sex. Hazard ratios (HRs) for each trial are represented by the squares, and the horizontal line crossing the square represents the 95% CI. The diamonds represent the estimated overall effect based on the meta-analysis fixed effect. All statistical tests were two sided. EURTAC, European Tarceva Versus Chemotherapy; NEJ002, North East Japan 002; TKI, tyrosine kinase inhibitor; WJTOG, West Japan Thoracic Oncology Group.

Table 2. Unadjusted and Adjusted Treatment Effect of EGFR TKIs Versus Chemotherapy in Four Clinical Trials

Subgroup	Unadjusted Analysis		Adjusted Analysis	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Exon 19 deletions				
EURTAC	0.27	0.17 to 0.43	0.25*	0.15 to 0.41
NEJ002	0.24	0.15 to 0.38	0.24*	0.15 to 0.38
OPTIMAL	0.13	0.07 to 0.25	0.12*	0.06 to 0.22
WJTOG 3405	0.42	0.26 to 0.68	0.46*	0.28 to 0.76
Pooled result	0.26	0.20 to 0.34	0.26	0.20 to 0.33
Exon 21 L858R substitution				
EURTAC	0.53	0.29 to 0.97	0.51*	0.28 to 0.94
NEJ002	0.33	0.20 to 0.54	0.33*	0.20 to 0.55
OPTIMAL	0.26	0.14 to 0.49	0.23*	0.12 to 0.45
WJTOG 3405	0.69	0.44 to 1.07	0.69*	0.44 to 1.08
Pooled result	0.45	0.34 to 0.58	0.44	0.34 to 0.58
Treatment-EGFR mutation interaction				
	P = .004		P = .004	
Never-smoker				
EURTAC	0.24	0.15 to 0.39	0.23†	0.14 to 0.38
NEJ002	0.27	0.18 to 0.41	0.24†	0.16 to 0.37
OPTIMAL	0.14	0.08 to 0.25	0.14†	0.08 to 0.25
WJTOG 3405	0.52	0.35 to 0.77	0.52†	0.34 to 0.79
Pooled result	0.29	0.24 to 0.37	0.28	0.22 to 0.35
Current or former smoker				
EURTAC (former)	0.59	0.22 to 1.54	0.67†	0.25 to 1.78
EURTAC (current)	0.64	0.22 to 1.86	0.56†	0.19 to 1.71
NEJ002	0.46	0.28 to 0.74	0.45†	0.28 to 0.73
OPTIMAL	0.21	0.09 to 0.49	0.20†	0.08 to 0.47
WJTOG 3405	0.56	0.31 to 0.99	0.57†	0.32 to 1.02
Pooled result	0.46	0.34 to 0.62	0.46†	0.34 to 0.62
Treatment-smoking interaction				
	P = .02		P = .01	
Women				
EURTAC	0.30	0.19 to 0.48	0.29‡	0.18 to 0.47
NEJ002	0.25	0.17 to 0.38	0.21‡	0.14 to 0.33
OPTIMAL	0.13	0.07 to 0.24	0.13‡	0.07 to 0.24
WJTOG 3405	0.48	0.33 to 0.71	0.50‡	0.33 to 0.76
Pooled result	0.30	0.24 to 0.38	0.28	0.22 to 0.36
Men				
EURTAC	0.40	0.19 to 0.84	0.37‡	0.17 to 0.81
NEJ002	0.48	0.30 to 0.77	0.45‡	0.28 to 0.74
OPTIMAL	0.26	0.14 to 0.50	0.23‡	0.12 to 0.45
WJTOG 3405	0.71	0.40 to 1.26	0.69‡	0.39 to 1.22
Pooled result	0.46	0.34 to 0.61	0.43	0.32 to 0.58
Treatment-sex interaction				
	P = .02		P = .03	

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; EURTAC, European Tarceva Versus Chemotherapy; HR, hazard ratio; NEJ002, North East Japan 002; TKI, tyrosine kinase inhibitor; WJTOG, West Japan Thoracic Oncology Group.

*HR (EGFR TKI v chemotherapy) adjusted for smoking status and sex.

†HR (EGFR TKI v chemotherapy) adjusted for sex and type of EGFR mutation.

‡HR (EGFR TKI v chemotherapy) adjusted for smoking status and type of EGFR mutation.

In four trials there were no significant correlations between EGFR mutation type and age, performance status, sex, histology, or smoking status

Table 3. Association Between Baseline Characteristics and Exon 19 Deletion or Exon 21 L858R Substitution: Pooled Data From Four Clinical Trials

Characteristic	Exon 19 Deletion (n = 401)		Exon 21 L858R Substitution (n = 313)		P
	No.	%	No.	%	
Age, years					.20
< 65	233	58	166	53	
≥ 65	168	42	147	47	
ECOG PS					.32
0	186	46	136	44	
1	191	48	164	52	
2	24	6	13	4	
Sex					.81
Female	268	67	206	66	
Male	133	33	107	34	
Smoking					.81
Never	268	67	212	68	
Ever	133	33	101	32	
Histologic subtype					.11
Adenocarcinoma	377	94	284	91	
Other	24	6	29	9	

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

Although EGFR TKIs significantly prolonged PFS overall and in all subgroups, compared with chemotherapy, greater benefits were observed in those with exon 19 deletions, never-smokers, and women. These findings should enhance drug development and economic analyses, as well as the design and interpretation of clinical trials.

Hinweis der FBMed

Es ist keine Qualitätsbewertung der Primärstudien dargelegt.

Ellis PM et al. 2015 [12].

Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review

Fragestellung

This systematic review addresses the use of epidermal growth factor receptor (egfr) inhibitors in three populations of advanced non-small-cell lung cancer (nscLC) patients—unselected, selected, and molecularly selected—in three treatment settings: first line, second line, and maintenance.

Methodik

Population: NSCLC; patients—unselected, selected, and molecularly selected In the unselected group, any nscLC patient was allowed to participate in the trial as long as the other trial eligibility criteria were met in the absence of molecular testing. In the clinically selected group, patients were selected based on clinical characteristics predictive of an EGFR mutation such as Asian ethnicity, adenocarcinoma histology, female sex, smoking status, or age. In the molecularly selected group, patients were included if their tumours tested positive for an EGFR mutation.

Intervention: EGFR-TKI (first line, second line, and maintenance)

Komparator: nicht präspezifiziert

Endpunkte: nicht präspezifiziert

Suchzeitraum: 2006 - 3/2014

	Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 96, nur RCT Qualitätsbewertung der Studien: nicht durchgeführt Heterogenitätsuntersuchungen: chi-Quadrat , I^2 Ergebnisdarstellung Überwiegend qualitatives Review 1. Linie Molecularly Selected Populations: Seven trials used an egfr inhibitor in molecularly selected patients with stage iiib/iv nsclc. One trial selected patients on the basis of egfr protein overexpression (assessed by immunohistochemistry) or increased gene copy number (assessed by fluorescence in situ hybridization, Table iii). Six trials selected patients with tumours harbouring an EGFR mutation. A meta-analysis of this group of patients was performed because the patients were homogenous, and the treatment comparators were platinum-based chemotherapy regimens. All six trials observed higher response rates favouring the egfr inhibitor group. Three of the trials (Mitsudomi et al.⁴⁶, Zhou et al.⁴⁸ and Yang et al.⁵¹) found the results to be statistically significant ($p < 0.0001$). In every trial, PFS was also statistically significant and favoured the EGFR inhibitor. A meta-analysis [Figure 1(A)] demonstrated a statistically significant improvement in pfs (hr: 0.35; 95% ci: 0.28 to 0.45; $p < 0.00001$). However, the I^2 is high at 80%, which shows considerable statistical heterogeneity. In each of the subgroup analyses (different egfr inhibitors), the I^2 also remains high. The cause of the heterogeneity remains unknown at this time. The addition of the subgroup analyses from both the ipass and First-signal trials in patients with a known EGFR mutation status^{36,38} resulted in similar findings [hr: 0.38; 95% ci: 0.31 to 0.46; $p < 0.00001$; Figure 1(B)]. Evidence of statistical heterogeneity remains, with an I^2 of 76%. Six trials reported os. The data are difficult to interpret, because many patients are likely to have crossed over to the other treatment arm, but the actual percentages are not reported. Meta-analysis of those trials demonstrates no difference in survival between the two groups [hr: 1.01; 95% ci: 0.86 to 1.18; $p = 0.94$; Figure 2(A)]. Inclusion of data from the ipass and First-signal trials did not change that result [hr: 0.98; 95% ci: 0.84 to 1.14; $p = 0.77$; Figure 2(B)]. One additional study compared an egfr inhibitor plus chemotherapy with an egfr inhibitor alone in patients with egfr protein overexpression or increased gene copy number⁵³. No clear recommendation can be made from that trial. Response rate and pfs were higher in the egfr plus chemotherapy group, but os favoured the egfr-inhibitor-alone group. The most significant toxicity was skin rash, which occurred in slightly higher numbers in the egfr-inhibitor-alone group⁵³. Symptom control and quality of life were discussed in the Yang et al. and Wu et al. studies. A significant delay in time to deterioration of the cancer-related symptoms of cough (hr: 0.60; $p = 0.0072$) and dyspnea (hr: 0.68; $p = 0.0145$) was seen with the egfr inhibitor afatinib. A higher proportion of patients in the afatinib group experienced a
--	---

significantly longer time to deterioration (hr: 0.56; 95% ci: 0.41 to 0.77; $p = 0.0002$)⁵². The adverse effects were consistent with those found with EGR inhibitors and chemotherapy.

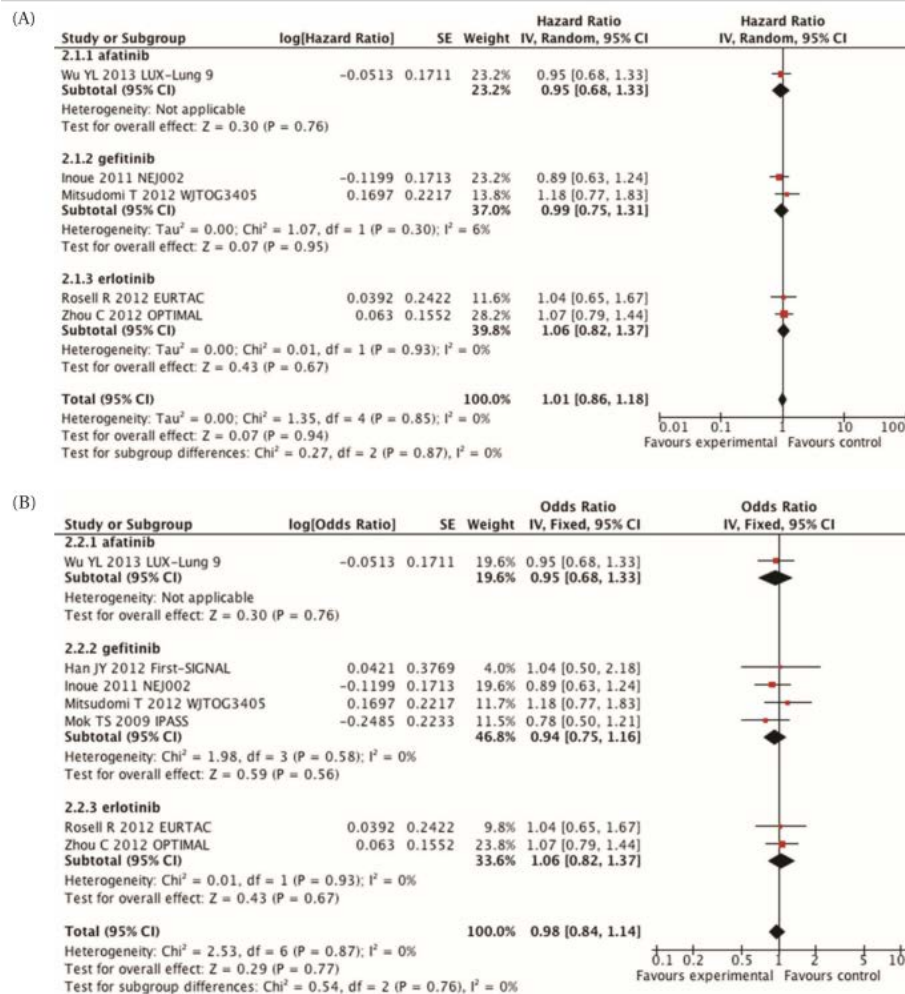


FIGURE 2 (A) Meta-analysis of overall survival, comparing epidermal growth factor receptor inhibitors with chemotherapy in molecularly selected patients. (B) Meta-analysis of overall survival, comparing epidermal growth factor receptor inhibitors with chemotherapy in molecularly selected patients, including those in the IPASS and First-SIGNAL trials. SE = standard error; IV = inverse variance; CI = confidence interval.

2. Linie

Molecularly Selected Populations: EGFR Inhibitor Compared with Chemotherapy: One study compared the use of an egfr inhibitor with the use of chemotherapy in patients known to be EGFR wild-type. The trial specifically excluded crossover to the other treatment at the time of progression. Compared with erlotinib, docetaxel was associated with an improved pfs (hr: 0.71; 95% ci: 0.53 to 0.95; $p = 0.02$). The primary outcome in the trial was os, which was also significant for docetaxel at 8.2 months compared with 5.4 months for erlotinib (hr: 0.73; 95% ci: 0.53 to 1.00; $p = 0.05$; Table VIII).

TABLE VIII Second-line epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor trials in molecularly selected populations

Reference (study details)	Patients (n)		Treatment (CR+PR)	Response rate	Median survival	
	Enrolled	Analyzed			Progression-free	Overall
Second-line EGFR inhibitor compared with chemotherapy in molecularly selected patients						
Garassino <i>et al.</i> , 2013 ¹⁰⁰ (TAILOR, phase III)	112		Erlotinib 150 mg daily	Not reported	2.4 Months	5.4 Months
	110		Docetaxel 75 mg/m ²		2.9 Months	8.2 Months
					HR: 0.71; 95% CI: 0.53 to 0.95 (p=0.02)	HR: 0.73; 95% CI: 0.53 to 1.00 (p=0.05)
Second-line EGFR inhibitor plus another agent compared with EGFR inhibitor in molecularly selected patients						
Gitlitz <i>et al.</i> , 2011 ¹⁰¹ (APRICOT-L, phase II, abstract)	120		Erlotinib 150 mg daily plus apricoxib 400 mg daily	Not reported	TTP: 2.1 months	5.6 Months
	176		Placebo plus erlotinib 150 mg daily		TTP: 1.8 months HR: 0.5 (p=0.018)	5.9 Months HR: 0.4 (p=0.025)
Belani <i>et al.</i> , 2013 ¹⁰² (phase II)	18		PF-3512676 (0.20 mg/kg) plus erlotinib 150 mg daily	Not reported	1.6 Months	6.4 Months
	21		Erlotinib 150 mg daily		1.7 Months HR: 1.00; 95% CI: 0.5 to 2.0 (p=0.9335)	4.7 Months HR: 1.3; 95% CI: 0.6 to 2.8 (p=0.4925)
Second-line EGFR inhibitor compared with EGFR inhibitor in molecularly selected patients						
Kim <i>et al.</i> , 2012 ¹⁰³ (phase II)	48		Gefitinib 250 mg daily	47.9%	4.9 Months	Not reached
	48		Erlotinib 150 mg daily	39.6%	3.1 Months (p=0.336)	

CR = complete response; PR = partial response; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; TTP = time to progression.

Erhaltungstherapie Keine Studien mit EGFR M+ Patienten -

Anmerkungen/Fazit der Autoren In the first-line setting, data about the efficacy of egfr tyrosine kinase inhibitors (tkis) compared with platinum-based chemotherapy are inconsistent. Results from studies that selected patients based on clinical characteristics are also mixed. There is high-quality evidence that an egfr tki is preferred over a platinum doublet as initial therapy for patients with an activating mutation of the EGFR gene. The egfr tkis are associated with a higher likelihood of response, longer progression-free survival, and improved quality of life. Multiple trials of second-line therapy have compared an egfr tki with chemotherapy. Meta-analysis of those data demonstrates similar progression-free and overall survival. There is consequently no preferred sequence for second-line egfr tki or second-line chemotherapy. The egfr tkis have also been evaluated as switch-maintenance therapy. No molecular marker could identify patients in whom a survival benefit was not observed; however, the magnitude of the benefit was modest. Determination of EGFR mutation status is essential to making appropriate treatment decisions in patients with nsclc. Patients who are EGFR mutation-positive should be treated with an egfr tki as first-line therapy. An egfr tki is still appropriate therapy in patients who are EGFR wild-type, but the selected agent should be administered as second- or third-line therapy.

Hinweis der FBMed

Es ist keine Qualitätsbewertung der Primärstudien dargelegt.

Zhou JG et al. 2015 [41].
Treatment on
advanced

Fragestellung

to assess the potential of erlotinib plus platinum based chemotherapy relative to platinum-based chemotherapy alone for advanced non-small-cell

NSCLC: platinum- based chemotherapy plus erlotinib or platinum- based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	lung cancer (NSCLC). Methodik Population: advanced NSCLC Intervention: erlotinib plus platinum-based chemotherapy Komparator: platinum-based chemotherapy alone Endpunkte: OS, ORR, PFS Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: 2000-2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias. Mittlere bis gute Qualität. Ergebnisdarstellung
--	---

Table 1 Main characteristics of the studies

References	Phase	Line of treat	Intervention regimen	Control regimen	Participants	Median age (years)	Stage IIIB (n, %)	PFS HR (95 % CI)	OS HR (95 % CI)
Herbst et al. [26]	III	1	Erl 150 mg/day plus Car AUC = 6 D1 and Pac 200 mg/m ² D1, 6 cycle	Car AUC = 6 D1 and Pac 200 mg/m ² D1, 6 cycle	180/164	62.6/62.7	84 (46.7)/96 (58.5)	NG	0.99 (0.86–1.16)
Gatzemeier et al. [25]	III	NG	Erl 150 mg/day plus (Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and Cis 80 mg/m ² D1)*6 cycles	Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and Cis 80 mg/m ² D1)*6 cycles	579/580	61/60	242 (41.8)/225 (38.8)	0.98 (0.86–1.11)	1.06 (0.90–1.23)
Mok et al. [24]	II	1	Erl 150 mg/day plus (Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and either Cis75 mg/m ² D1 or Car AUC = 5, D1)	Gem 1,250 mg/m ² D1,8 and either Cis75 mg/m ² D1 or Car AUC = 5, D1)	57.5/57	76/78	13 (17.1)/16 (20.5)	0.71 (0.62–0.82)	1.09 (0.70–1.69)
Cappuzzo et al. [23]	III	1	Erl 150 mg/day plus select one of seven standard chemotherapy regimens	Cis75 mg/m ² D1 or Car AUC = 5, D1	438/451	60/60	116 (26.5)/109 (24.2)	NG	0.81 (0.70–0.95)
Boutikou et al. [21]	III	NG	Erl 150 mg/day plus (Doc 100 mg/m ² and Car AUC = 5.5 q28d*4)	Doc 100 mg/m ² and Car AUC = 5.5 q28d*4	52/61	62.5/65	13 (25.0)/10 (16.4)	NG	0.81 (0.39–1.70)
Lee et al. [20]	II	2	Erl 150 mg/day plus Gem 500 mg/m ² D1 q21d	Pem 500 mg/m ² D1 q21d	78/80	55.8/55.9	6 (7.7)/11 (13.8)	0.58 (0.39–0.85)	0.75 (0.49–1.13)
Stinchcombe et al. [22]	II	1	Erl 150 mg/day plus Gem 1,200 mg/m ² D1,8 q21d	Gem 1,200 mg/m ² D1,8 q21d	51/44	78/74	10 (19.6)/11 (25.0)	0.87 (0.60–1.27)	1.20 (0.76–1.91)
Wu et al. [3]	III	1	Erl 150 mg/day plus Gem 1,250 mg/m ² D1,8, six cycles and Car AUC = 5 or Cis 75 mg/m ² , D1	Gem 1,250 mg/m ² , d1,8, six cycles and Car AUC = 5 or Cis 75 mg/m ² , D1	226/255	59/57.3	21 (9.3)/24 (10.7)	0.57 (0.47–0.69)	0.79 (0.64–0.99)

E erlotinib, *G* gemcitabine, *D* docetaxel, *Pr* pralatrexate, *Ca* carboplatin, *V* vinorelbine, *Ci* cisplatin, *Pe* pemetrexed, *NG* not given, *OSR* one-year survival rates, *ORR* objective response rate

b

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
D.H.L 2013	+	+	+	+	+	?	?
E.B 2013	+	+	+	+	?	+	?
F.C 2010	+	+	+	+	+	?	?
R.S.H 2005	+	+	+	+	?	?	?
T.E.S 2011	+	+	+	+	?	+	?
T.S.K.M 2009	+	+	+	+	+	?	+
U.G 2007	+	+	+	+	+	?	?
Y.L.W 2013	+	+	+	+	+	+	+

Overall survival:

A total of eight RCTs regarding OS were incorporated into this meta-analysis. The heterogeneity test indicated that a fixed effect model could be selected ($I^2 = 39.6 \%$, $P = 0.115$). The pooled results showed that there was no significant difference between the two groups (HR 0.93; 95 % CI 0.86, 1.00; $P = 0.170$)

PFS:

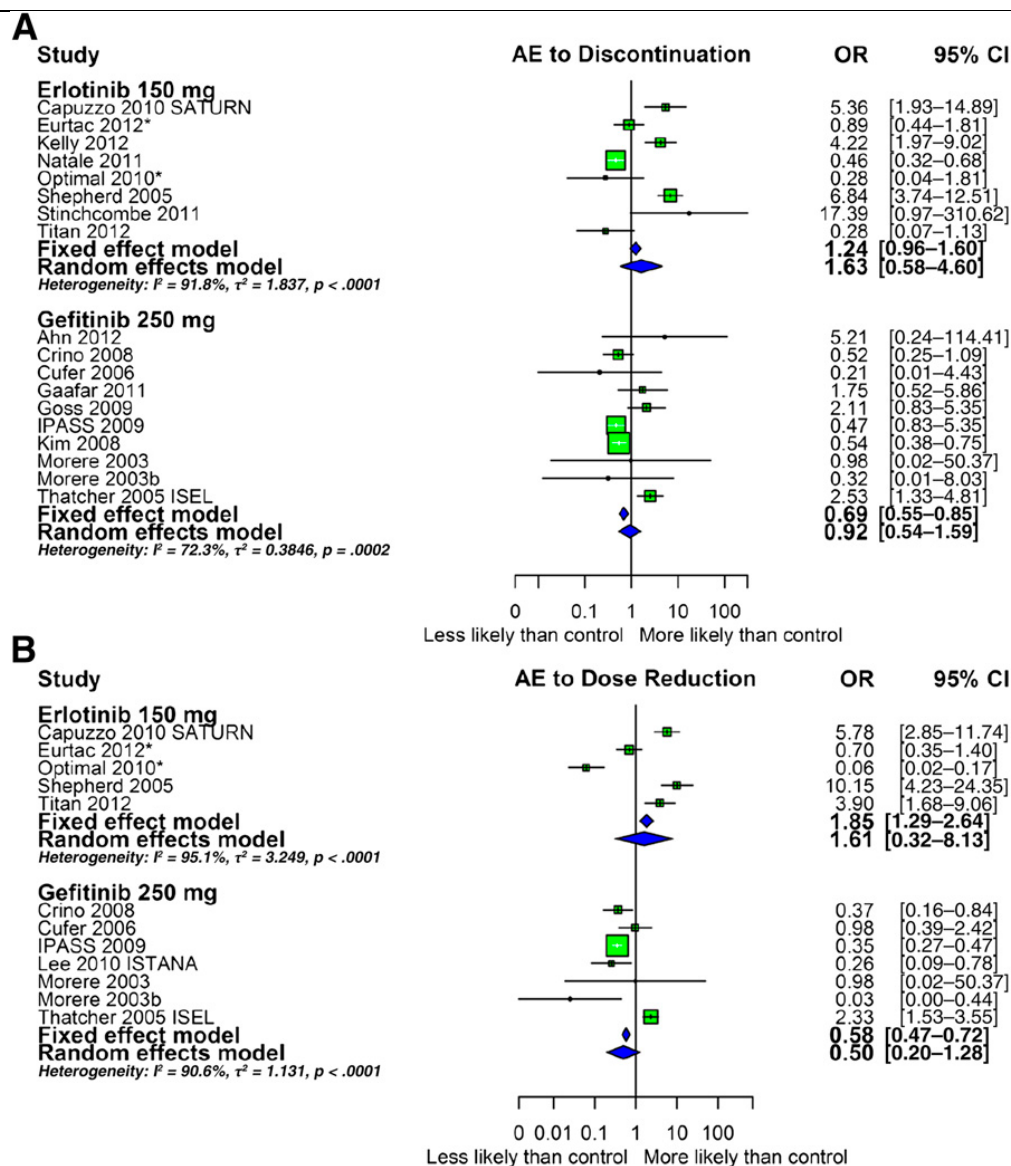
The heterogeneity test indicated that a random effect model could be selected ($I^2 = 85.1 \%$, $P < 0.0001$). The meta-analysis showed that the pooled HR was 0.73 (95 % CI = 0.58, 0.93), $P = 0.009$) and without statistical significance was identified in terms of the erlotinib platinum-based chemotherapy regimen relative to the platinum-based chemotherapy alone

Anmerkungen/Fazit der Autoren

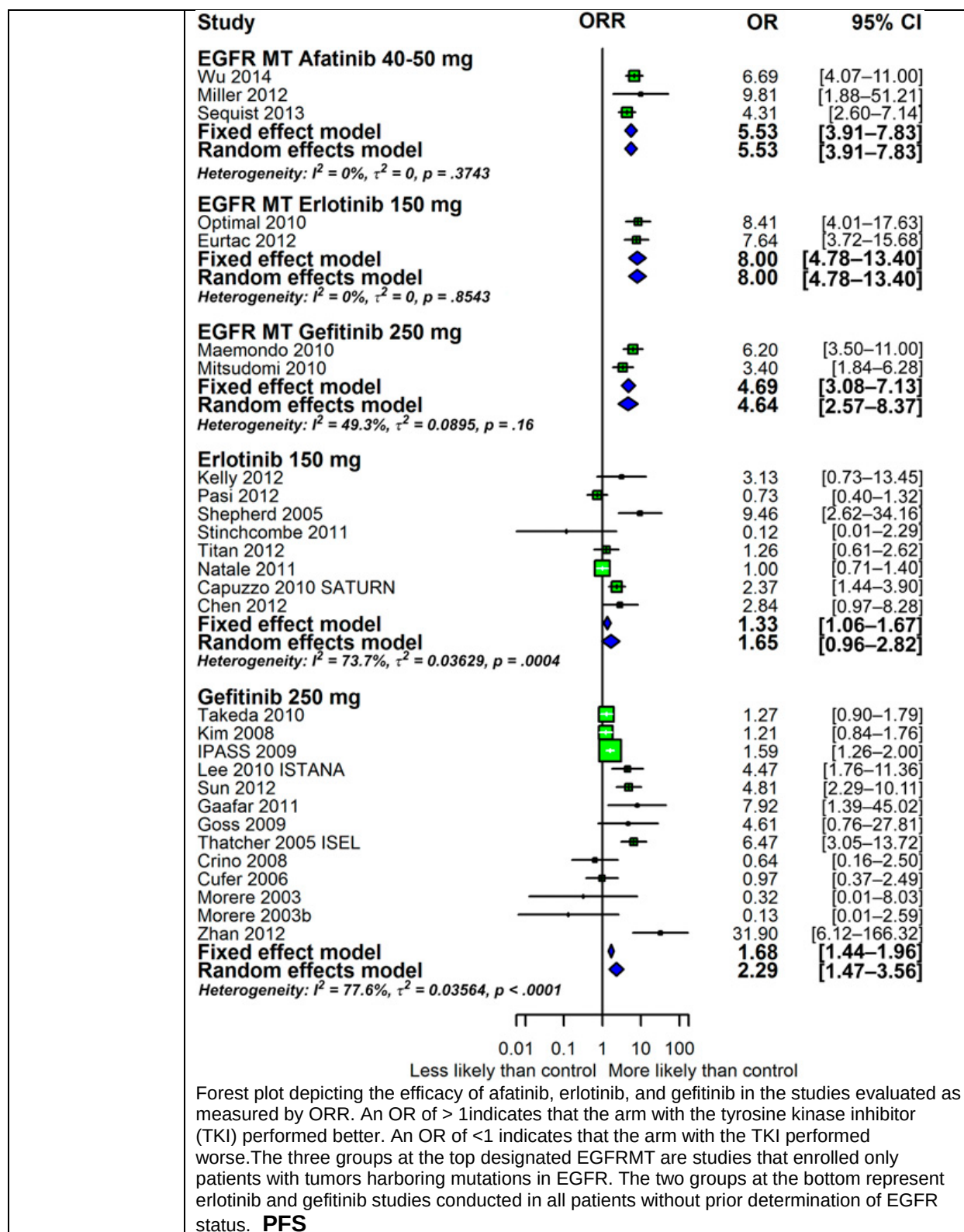
In summary, the current available evidence suggests that erlotinib lacks the potential to improve OS. PFS and objective response rate could be improved by using erlotinib plus chemotherapy in patients with advanced NSCLC. Finally, smoking status and histological type are important evaluation factors that should be considered for evaluating clinical therapy and prognosis.

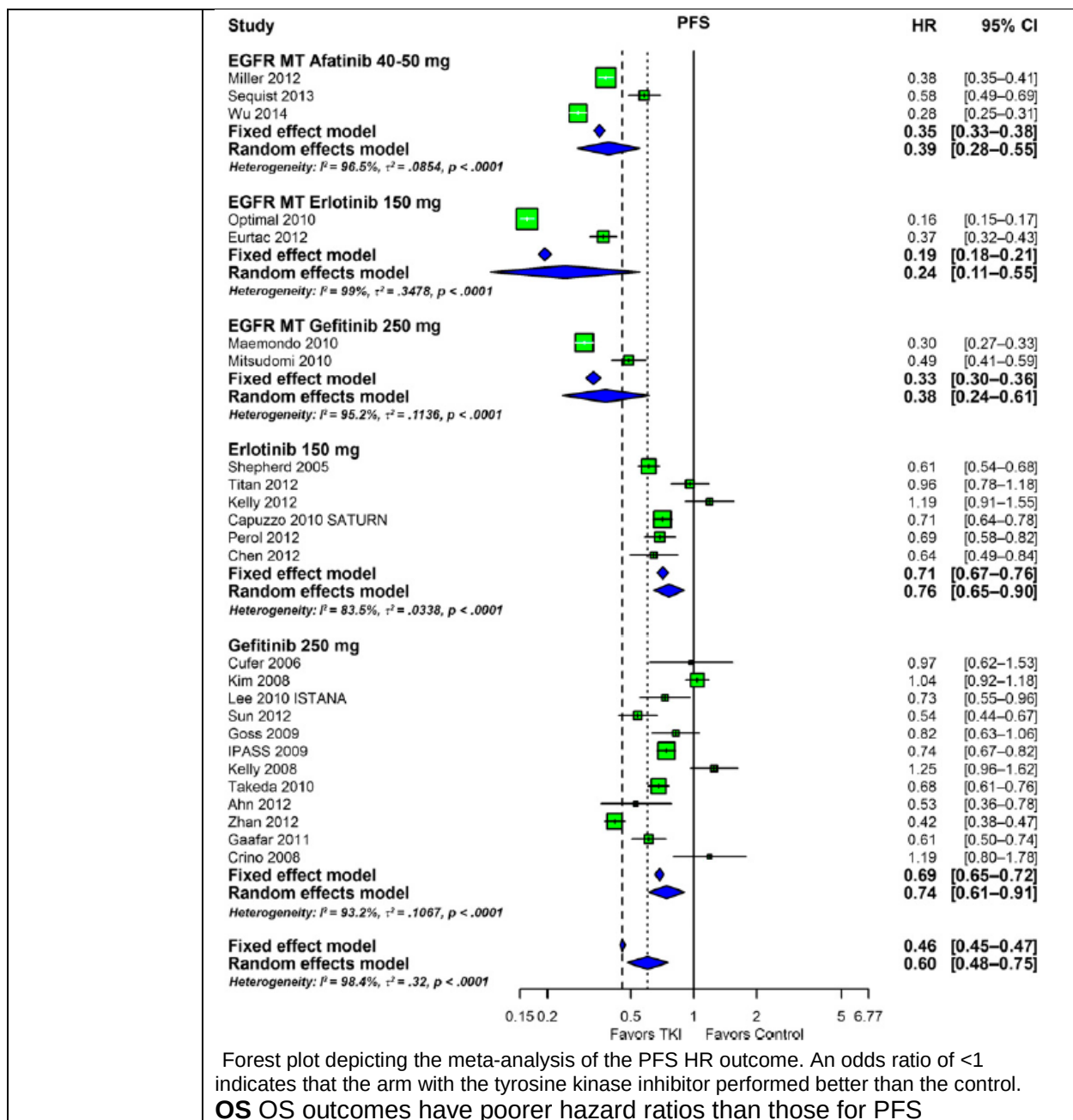
This is a systematic review and meta-analysis to further evaluate the efficacy of erlotinib plus platinum-based chemotherapy for advanced NSCLC. The present systematic review and meta-analysis suggested that erlotinib combined with platinum-based chemotherapy was beneficial for advanced NSCLC patient with EGFR mutation compared with platinum-based chemotherapy alone regime.

Burotto M, et al., 2015 [8] Gefitinib and Erlotinib in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Toxicity and Efficacy of Randomized Clinical Trials	Fragestellung The objective of this study was to compare the efficacy and toxicity of erlotinib, gefitinib, and afatinib in NSCLC.
	Methodik Population: advanced or metastatic stage IIIB or IV NSCLC according to the sixth American Joint Committee on Cancer classification Intervention: erlotinib or gefitinib Komparatoren: control arm did not receive erlotinib, gefitinib, or any other TKI Endpunkte: primär: PFS or OS; sekundär: nicht spezifiziert Suchzeitraum: 01/2003 – 12/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Erlotinib: 12/4 227, Gefitinib: 16/7 043 Qualitätsbewertung der Studien: Jadad-Score (phase II and phase III randomized studies; the treatment arm receiving the EGFR TKI had <40 patients) Heterogenitätsuntersuchungen: chi-square test
	Ergebnisdarstellung trials had median/mean Jadad scores of 3/3.5 and 3/3 for gefitinib and erlotinib, respectively 12 erlotinib reports included 7 phase III and 5 randomized phase II trials 16 gefitinib studies were 11 phase III and 5 randomized phase II trials for efficacy analyses comparing median OS and PFS distributions in the experimental arms of the erlotinib and gefitinib studies, we also analyzed trials according to the characteristics of the patients enrolled and the line of treatment, using the following groups: monotherapy in second line, monotherapy in first line (including the four trials in patient with mutated EGFR), maintenance or consolidation in first line, and monotherapy in the elderly population. Toxizität There is no direct comparison between erlotinib and gefitinib. Clinical toxicities, including pruritus, rash, anorexia, diarrhea, nausea, fatigue, mucositis, paronychia, and anemia, were similar between erlotinib and gefitinib, although some statistical differences were observed.



Forest plot depicting the meta-analysis using fixed-and random-effects models for drug discontinuation and dose reduction due to adverse events. An OR>1 indicates that the outcome was more likely to occur in the arm receiving the tyrosine kinase inhibitor. (A): OR for drug discontinuation. (B): OR for dose reduction. **ORR**





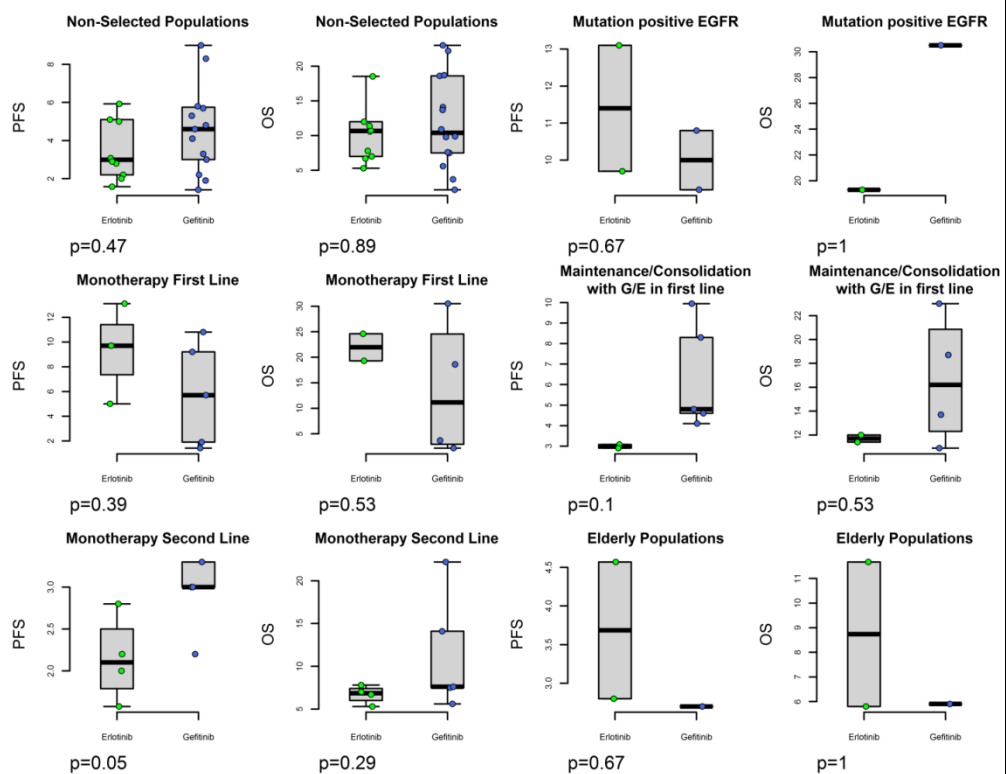
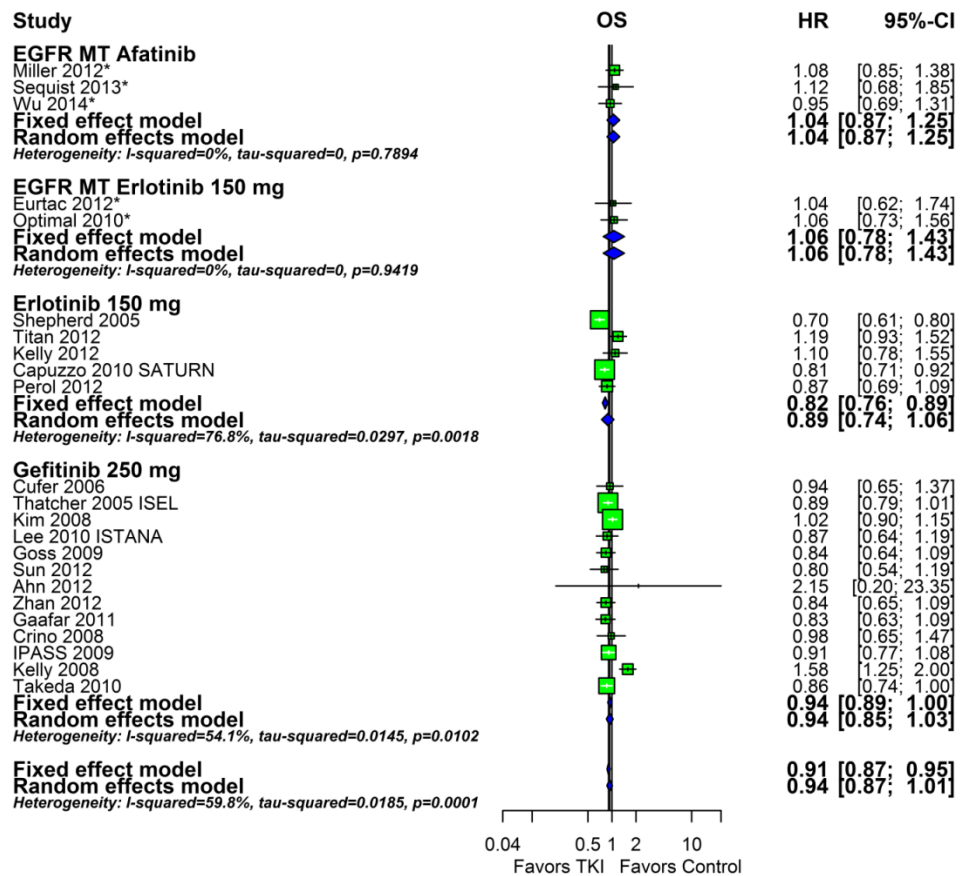


Figure S8: Efficacy analysis in all studies and in various subgroups comparing the efficacy of erlotinib and gefitinib. Results are presented for both reported median

	progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) distributions. Boxplots depict the distributions, including the following attributes: the median (solid bar), interquartile range (IQR, box), the range as 1.5 times the IQR (dashed line, excluding any outliers), and the individual study data overlaid as scatterplots. Anmerkungen/Fazit der Autoren Gefitinib has similar activity and toxicity compared with erlotinib and offers a valuable alternative to patients with NSCLC. Afatinib has similar efficacy compared with erlotinib and gefitinib in first-line treatment of tumors harboring EGFR mutations but may be associated with more toxicity, although further studies are needed. Gefitinib deserves consideration for U.S. marketing as a primary treatment for EGFR-mutant NSCLC. <u>Limitationen</u>: no head-to-head comparisons heterogeneity within subgroups for certain outcomes (i.e., variation between studies exists beyond that for which treatment group accounts) some might argue the 150-mg erlotinib dose is the maximum tolerated dose but that the 250-mg gefitinib dose is not, and this may “penalize” erlotinib; however, these are the approved doses and the doses for which data were available inclusion of patients with and without mutations makes analysis more difficult <i>Anmerkungen der FB Med: Phase II Studien eingeschlossen, Jadad Score aber insgesamt gering DISCLOSURES: The authors indicated no financial relationships.</i>
Normando SRC et al, 2015 [27]. Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer	Fragestellung We carried out a meta-analysis to evaluate the benefit of epidermal growth factor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI) over the standard first-line platinum-based chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). Methodik Population: advanced NSCLC, stages IIIB or IV Intervention: standard first-line platinum-based chemotherapy Komparator: EGFR-TKI We excluded studies that used EGFR inhibitors as second-line therapy as well as studies in which the control group received only placebo. Endpunkte: OS, PFS Suchzeitraum: 2009 - 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Heterogenitätsuntersuchungen: χ^2-test Ergebnisdarstellung All studies were randomized, open, controlled, and phase III trials. A formal review of the eight studies indicated that the quality was high (Jadad score $\geq$

3).

PFS

Significant differences between the two arms were found when PFS were compared, favoring the EGFR-TKI group [HR = 0.266 (95% CI = 0.20–0.35), $P < 0.0001$]. Heterogeneity between the analyzed arms was absent ($Q = 9.402$, $P = 0.225$). This benefit was sustained in all the subgroups analyzed (Table 2). The analyses of PFS of the different mutations, del Exon 19 [HR = 0.187 (95% CI = 0.131–0.267), $P < 0.0001$, $Q = 4.436$, $P = 0.35$] and L858R-exon 21 [HR = 0.345 (95% CI = 0.181–0.659), $P < 0.001$, $Q = 0.995$, $P = 0.911$], are shown in Figs 3 and 4, respectively. Two studies (IPASS/First-

Table 1 Population characteristics of the studies

Study	Number of patients	Therapy	Ethnicity, White/Asian/others	Smokers [n (%)]	Adenocarcinomas [n (%)]	Phase IV [n (%)]	Primary end point/significance	EGFR mutated Int/control [n (%)]	OS mean [Int x control] P	PFS mean [Int x control] P
IPASS	1217	Gefitinib (n = 609) Carboplatin/paclitaxel (n = 608)	0/1214/0	77 (6.3)	1,1172 (96)	922 (75.7)	PFS/Yes	132 (21.6)/29 (4.7)	18.6 x 17.3 months	5.7 x 5.8 months $P < 0.001$
First-SIGNAL	309	Gefitinib (n = 159) Gemcitabine/cisplatin (n = 150)	NR	0	309 (100)	278 (89.9)	OS/No	26 (16.3)/ 16 (10.6)	22.3 x 22.9 months $P = 0.804$	5.8 x 6.4 months $P < 0.138$
Uptade NEJ002	228	Gefitinib (n = 114) Carboplatin/paclitaxel (n = 114)	NR	87 (38.1)	213 (93.4)	172 (75.4)	PFS/Yes	114 (100)/114 (100)	27.7 x 26.6 months $P = 0.483$	10.8 x 5.4 months $P < 0.0001$
WITOG3405	172	Gefitinib (n = 86) Cisplatin/docetaxel (n = 86)	NR	54 (31.3)	167 (97)	82 (47.6)	PFS/Yes	86 (100)/86 (100)	30.9 x not reached $P = 0.211$	9.2 x 6.3 months $P < 0.0001$
OPTIMAL	154	Erlotinib (n = 82) Gemcitabine/carboplatin (n = 72)	NR	45 (29)	134 (87)	138 (89.6)	PFS/Yes	82 (100)/72 (100)	NR	13.3 x 4.6 $P < 0.0001$
EURTAC	173	Erlotinib (n = 86) Cisplatin/docetaxel or gemcitabine (n = 87)	NR	53 (30.6)	160 (92.4)	160 (92.4)	PFS/Yes	86 (100)/87 (100)	13.6 x 19.5 months $P = 0.87$	9.7 x 5.2 months $P < 0.0001$
LUX-LUNG III	345	Alatinib (n = 230) Cisplatin/pemetrexed (n = 115)	91/248/6	109 (31.5)	345 (100)	308 (89.2)	PFS/Yes	230 (100)/115 (100)	16.6 x 14.8 months $P = 0.6$	11.1 x 6.7 months $P < 0.001$
LUX-LUNG VI	364	Alatinib (n = 242) Gemcitabine/cisplatin (n = 122)	0/364/0	84 (23)	364 (100)	342 (93.9)	PFS/Yes	242 (100)/364 (100)	22.1 x 22.2 months $P = 0.76$	11 x 5.6 months $P < 0.0001$

Control, control group; EGFR, epidermal growth factor receptor; Int, intervention group; NR, not reported; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

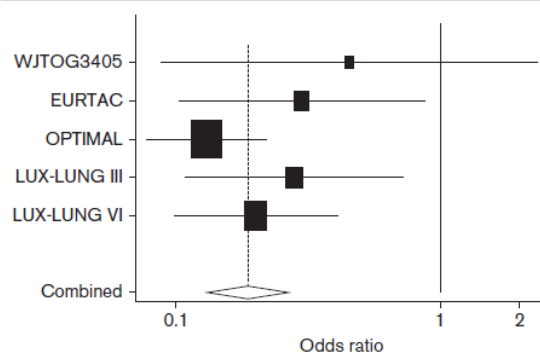
SIGNAL) included patients without the EGFR mutation, where subgroup analysis was carried out according to the status of the EGFR mutation with respect to PFS. Among the patients without the EGFR mutation (n= 230), there was no PFS gain compared with the control group [HR = 1.170 (95% CI = 0.48–2.83), P =0728], (Q =0.008, P= 0.931) (Fig. 5). The cumulative meta-analysis of the studies showed that, since 2011 (OPTIMAL study), the PFS gain for EGFR TKI compared with chemotherapy was statistically significant.

Table 2 Patient subgroup analysis in relation to progression-free survival

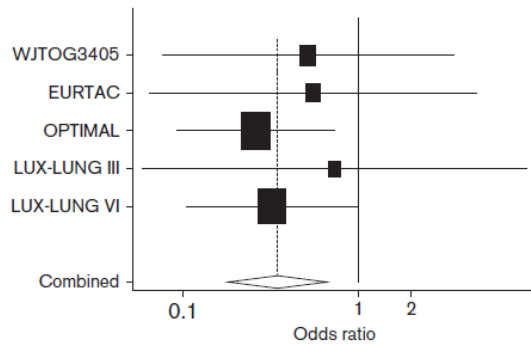
Subgroup	Study	HR (95% CI)	HR bundled (95% CI)
Smokers	WJTOG3405	0.57 (0.29–1.12)	0.29 (0.14–0.62)
	OPTIMAL	0.21 (0.09–0.49)	
	EURTAC	0.56 (0.15–2.15)	
	LUX-LUNG III	1.04 (0.54–1.98)	
	LUX-LUNG VI	0.46 (0.22–1.00)	
Nonsmokers	WJTOG3405	0.46 (0.28–0.73)	0.20 (0.15–0.27)
	OPTIMAL	0.14 (0.08–0.25)	
	EURTAC	0.24 (0.15–0.39)	
	LUX-LUNG III	0.47 (0.33–0.67)	
	LUX-LUNG VI	0.24 (0.16–0.34)	
Adenocarcinoma	OPTIMAL	0.17 (0.11–0.28)	0.19 (0.12–0.30)
Nonadenocarcinoma	EURTAC	0.37 (0.24–0.56)	0.22 (0.06–0.80)
	OPTIMAL	0.22 (0.06–0.73)	
Phase IIIb	EURTAC	0.27 (0.05–1.44)	0.20 (0.13–0.31)
	WJTOG3405	0.333 (0.203–0.544)	
Phase IV	OPTIMAL	0.18 (0.11–0.28)	0.32 (0.13–0.78)
	WJTOG3405	0.333 (0.203–0.544)	
ECOG 0	OPTIMAL	0.27 (0.06–1.16)	0.19 (0.30–0.27)
	EURTAC	0.16 (0.10–0.26)	
	LUX-LUNG III	0.26 (0.12–0.59)	
ECOG 1	LUX-LUNG VI	0.50 (0.31–0.82)	0.21 (0.15–0.30)
	OPTIMAL	0.22 (0.12–0.41)	
	EURTAC	0.16 (0.10–0.26)	
ECO 2	EURTAC	0.37 (0.22–0.62)	0.30 (0.04–1.95)
	LUX-LUNG III	0.63 (0.43–0.91)	
	LUX-LUNG VI	0.29 (0.20–0.43)	
Feminine	OPTIMAL	0.21 (0.04–1.28)	0.18 (0.13–0.25)
	EURTAC	0.48 (0.15–1.48)	
	WJTOG3405	0.671 (0.337–1.334)	
Masculine	OPTIMAL	0.13 (0.07–0.24)	0.35 (0.21–0.59)
	EURTAC	0.35 (0.22–0.55)	
	LUX-LUNG III	0.61 (0.37–1.01)	
EGFR wild type	LUX-LUNG VI	0.24 (0.16–0.35)	-
	WJTOG3405	0.418 (0.267–0.654)	
	OPTIMAL	0.26 (0.14–0.50)	
Mutation: exon 19 del	EURTAC	0.38 (0.17–0.84)	0.19 (0.14–0.25)
	LUX-LUNG III	0.54 (0.38–0.78)	
	LUX-LUNG VI	0.36 (0.21–0.63)	
Mutation: L858R/exon 21	First-SIGNAL	1.419 (0.817–2.466)	0.34 (0.20–0.60)
	WJTOG3405	0.453 (0.268–0.768)	
	EURTAC	0.30 (0.18–0.50)	
Mutation Del19/L858R uncommon	OPTIMAL	0.13 (0.07–0.25)	-
	LUX-LUNG III	0.28 (0.18–0.44)	
	LUX-LUNG VI	0.20 (0.13–0.33)	
	WJTOG3405	0.514 (0.294–0.899)	
	EURTAC	0.55 (0.29–1.02)	
	OPTIMAL	0.26 (0.14–0.49)	
	LUX-LUNG III	0.73 (0.46–1.17)	
	LUX-LUNG VI	0.32 (0.19–0.52)	
	LUX-LUNG III	0.47 (0.34–0.65)	

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Fig. 3



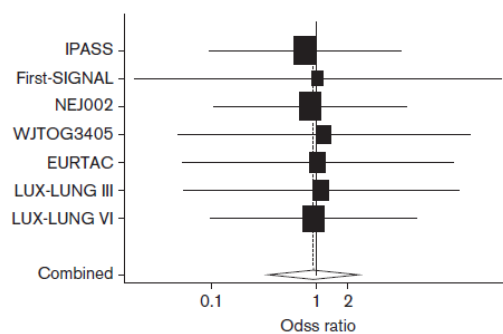
Progression-free survival in patients with the EGFR mutation (del Exon 19 mutation). Odds ratio = 0.187 (0.131–0.267, $P < 0.0001$); heterogeneity test: $Q = 4.436$ $P = 0.35$. EGFR, epidermal growth factor receptor.

Fig. 4

Progression-free survival in patients with the EGFR mutation (L858R-exon 21 mutation). Odds ratio = 0.345 (0.181–0.659, $P < 0.001$); heterogeneity test: $Q = 0.995$ $P = 0.911$. EGFR, epidermal growth factor receptor.

OS

For OS analysis, an updated WJTOG3405 study was used, available only in abstract form presented at a conference [19]. The other studies were analyzed from full articles mentioned previously. There was no significant difference between the control group and the EGFR-TKI in the population with the EGFR mutation [HR = 0.946 (95% CI = 0.35–2.53), $P = 0.912$] (Fig. 7). There was no heterogeneity in the results ($Q = 0.073$, $P = 1.0$). Similarly, there was no difference in the OS in the population without any EGFR mutation [HR = 1.16 (95% CI 0.09–14.4), $P = 0.9$] (Fig. 8). There was no significant difference in terms of OS in the cumulative meta-analysis.

Fig. 7

Overall survival in all groups. Odds ratio = 0.946 (0.353–2.538, $P = 0.91$); heterogeneity test: $Q = 0.073$ $P = 1.0$.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

The cumulative meta-analysis of the studies showed that, since 2011 (OPTIMAL study), the PFS benefit in the EGFR-TKI arm was statistically significantly longer. Toxicity values greater than or equal to 3 in the most prevalent EGFR-TKI group included skin rash, diarrhea, and increased aminotransferase. EGFR-TKI treatment significantly extends PFS, with acceptable toxicities than platinum-based chemotherapy. Thus, they should be considered as the first choice in the first-line treatment for patients with NSCLC and with the EGFR mutation.

Cui J et al.,
2013 [10].

The Efficacy of Bevacizumab Compared with Other Targeted Drugs for Patients with Advanced NSCLC: A Meta-Analysis from 30 Randomized Controlled Clinical Trials

Fragestellung

The extent of the benefit of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced nonsmall- cell lung cancer (NSCLC) is still unclear. We performed this meta-analysis to compare the efficacy of bevacizumab with other commonly used targeted drugs for different patients with advanced NSCLC.

Methodik

Population:

patients with confirmed stage IIIB, stage IV or recurrent NSCLC based on historical or cytological evidence, 1. und 2. Linie

Intervention:

bevacizumab (15 mg/kg) with chemotherapy

Komparator:

standard chemotherapy alone

Endpunkt:

OS, ORR, PFS

Methode:

systematic review and meta-analysis of RCTs (placebo-controlled or other types of superiority trial as well as noninferiorityv trial)

Suchzeitraum:

1999 to 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

30 (k.A.)

Qualitätsbewertung der Primärstudien:

Jadad Score

Ergebnisdarstellung

Erste Linie (chemotherapy-naive patients)

the pooled OR of response rate was 2.741(95%CI: 2.046, 3.672), the pooled HR for disease progression was 0.645 (95%CI: 0.561, 0.743), the pooled HR for death was 0.790 (95%CI: 0.674, 0.926), respectively

2. Linie

adjusted HR for previously-treated patients was 0.680 (95%CI: 0.492, 0.942)

EGFR-Status

Table 2. Crude and risk-adjusted hazard ratio of BEV comparing to C/E/G.

patients	Response variable	Treatment group	Number of trials	Crude		Adjusted	
				HR _{Crude}	95%CI	HR _{Adjusted}	95%CI
Chemotherapy-naïve	HR _{PFS}	Bev	3	0.753	(0.570, 0.996)	0.847*	(0.687, 1.043)
		C/E/G	18	1	–	1	–
Previously-treated	HR _{PFS}	Bev	2	0.758	(0.482, 1.191)	0.680*	(0.492,0.942)
		C/E/G	6	1	–	1	–
Chemotherapy-naïve	HR _{OS}	Bev	2	0.774	(0.617, 0.972)	1.151**	(0.828, 1.600)
		C/E/G	18	1	–	1	–
Previously-treated	HR _{OS}	Bev	2	0.985	(0.658, 1.475)	1.262**	(0.927, 1.710)
		C/E/G	6	1	–	1	–

*HR_{adjusted} was adjusted by ln(OR_{OS}).

**HR_{adjusted} was adjusted by ln(HR_{PFS}).

Among the 30 clinical trials included in the meta-analysis, 25 reported hazard ratios for PFS and OS (HRPFS and HROS) and the corresponding 95% confidence intervals (CIs). For other 5 trials, 3 reported the HRPFS directly and 2 reported the HROS directly. In terms of the efficacy for patients treated with gefitinib (2 trials [15,17] for EGFR-mutated patients among 14 clinical trials), meta-analysis showed that pooled ORORR in EGFRmutated patients was 4.862 (95%CI: 3.064, 7.715; I2= 20.2%; Figure 3) compared to 1.199 (95%CI: 1.003, 1.434; I2 =43.3%) in EGFR untested patients (P,0.001). Pooled HRPFS in EGFRmutated patients (0.379, 95%CI: 0.235, 0.611; I2 = 74.2%) was smaller than that in EGFR untested patients (0.896, 95%CI: 0.738, 1.087; I2= 79.1%, P= 0.001). In addition, pooled HROS in EGFR-mutated patients was 1.046 (95%CI: 0.509, 2.149; I2 = 63.0%), compared to 1.005 (95%CI: 0.924, 1.093; I2 = 38.5%) in EGFR untested patients (P= 0.914). Therefore, in the following comparison, we compared bevacizumab with other targeted drugs (gefitinib, erlotinib and cetuximab) in EGFR untested patients. However, in terms of HROS, the comparison was made in both EGFR-mutated and EGFR untested patients.

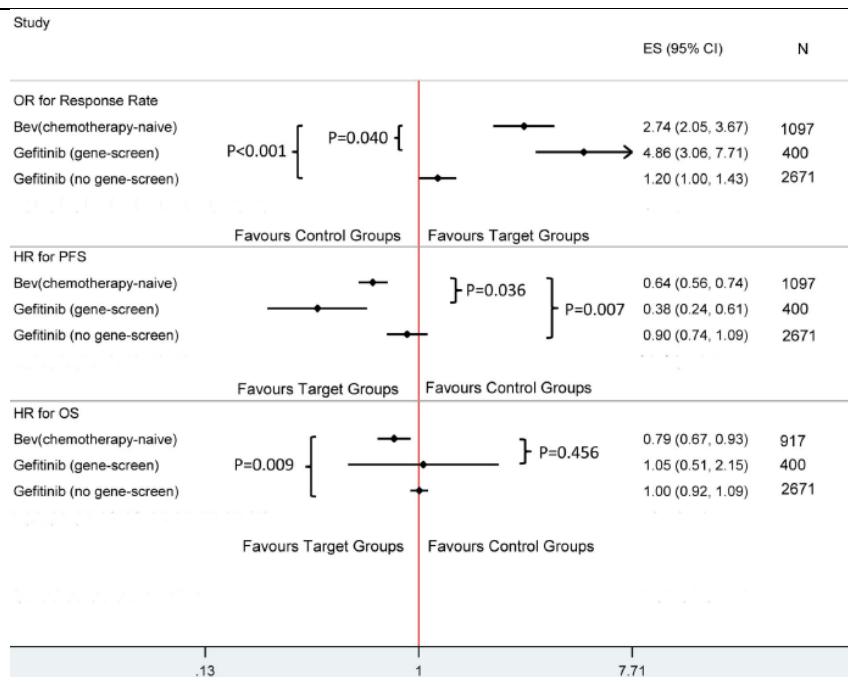


Fig. 3 Response rate, PFS, OS of Bevacizumab versus Gefitinib in NSCLC patients with different EGFR status.

Fazit der Autoren

Our meta-analyses showed that compared to other commonly used targeted drugs, chemotherapy with bevacizumab significantly improved patients' response rate, PFS and OS. In addition, bevacizumab provided significantly higher OR_{ORR} , lower HR_{PFS} , and lower HR_{OS} among chemotherapy-naive patients, and lower HR_{PFS} among previous treated patients. It was also found that in EGFRmutated patients, gefitinib significantly improved OR_{ORR} and reduces HR_{PFS} . However, in general patients with EGFR status untested, bevacizumab showed a clear benefit in OR_{ORR} , HR_{PFS} , as well as HR_{OS} , compared with gefitinib.

Limitierungen

Our study included clinical trials with only slightly different enrollment criteria and patient demographics. However patient characteristics (age, gender, ECOG performance status) were found not to be balanced between groups in a small number of trials. Such patient level difference may lead to heterogeneity in the meta-analysis. Inconsistency of chemotherapies of the control group did exist in this analysis, which could not be eliminated due to the study background. Finally, the clinical trials collected in this study show high heterogeneity.

Gao H et al., 2011 [13].

Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled

Fragestellung

to assess the efficacy and safety of erlotinib in patients with advanced NSCLC

Methodik

Population: advanced NSCLC. Alle Linien

Intervention: erlotinib alone or based combination therapy **Komparator:** other agent or based combination regimen

analysis of randomized trials	Endpunkt: OS, PFS, ORR, toxicity Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: 1997 bis 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 (n= 7974) Qualitätsbewertung der Studien: keine Ergebnisdarstellung <i>First-line therapy (5 trials)</i> Overall survival (4 trials): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity The subgroup analysis showed a similar OS compared with placebo (HR: 1.02; 95% CI: 0.92–1.13; P=0.73) a <u>decreased</u> OS compared with chemotherapy (HR: 1.39; 95% CI: 0.99–1.94; P=0.05) and a similar OS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.87; 95% CI: 0.68–1.11; P=0.22) PFS (3 trials): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity The pooled estimate showed a similar PFS when compared with placebo (HR: 0.93; 95% CI: 0.85–1.01; P=0.09) a <u>decreased</u> PFS compared with chemotherapy (HR: 1.55; 95% CI: 1.24–1.93; P<0.01) but a prolonged PFS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.71; 95% CI: 0.60–0.83; P<0.01). Response rate (9 trials, 5.404 patients): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity The subgroup analysis showed a similar ORR comparing with placebo (OR: 0.90; 95% CI: 0.74–1.09; P=0.29) or chemotherapy (OR: 0.33; 95% CI: 0.64–17.36; P=0.15) but an increased ORR comparing with placebo as maintenance therapy (OR: 0.47; 95% CI: 0.31–0.70; P<0.01). <i>second/third-line therapy</i> compared with placebo: erlotinib-based regimens also significantly increased ORR (OR: 0.10; 95% CI: 0.02–0.41; P<0.01), prolonged PFS (HR: 0.61; 95% CI: 0.51–0.73; P<0.01), and improved OS (HR: 0.70; 95% CI: 0.58–0.84; P<0.01). compared with chemotherapy: outcomes were similar between two arms. compared with PF299804: decreased ORR (OR: 3.87; 95% CI: 1.27–11.81; P=0.02), and shortened PFS (HR: 0.58; 95% CI: 0.49–0.95; P=0.02). Toxicity: All 14 trials including 7261 patients provided results of adverse events. Reported toxicities were analyzed in only 12 trials except for the targeted drugs containing trials. Grade 3/4 diarrhea (OR: 4.87; 95% CI: 3.19–7.44; P<0.01), rash (OR: 28.94; 95% CI: 14.28–58.66; P<0.01), and anemia (OR: 1.39; 95% CI: 1.06–1.82; P=0.02) were significantly prominent in the erlotinib-based regimens. Anmerkungen/Fazit der Autoren Our findings demonstrate that erlotinib-based regimens significantly increase ORR and improve PFS as a first-line maintenance therapy or as a second/third-line therapy compared with
-------------------------------	---

	placebo. Thus, the use of erlotinib may be a new effective therapy in treating advanced NSCLC as first-line maintenance therapy or second/third-line therapy compared with best supportive care.														
Pan G et al., 2013 [29]. Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis	Fragestellung This study aims to assess the efficacy and safety of doublet targeted agents based on erlotinib in patients with advanced NSCLC. Methodik Population: Adult patients with advanced NSCLC Intervention: doublets (erlotinib plus another targeted drugs) Komparator: erlotinib Endpunkte: OS, ORR, DCR (disease control rate), side effects Suchzeitraum: Bis 11/2012, nur RCTs Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (2100 Patienten) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias. Insgesamt gute Qualität der Studien Heterogenitätsuntersuchungen: I^2 Ergebnisdarstellung The RCTs included in this systematic review all seem to be of fairly good methodological quality mean age 63; 1,224 men and 876 women; 118 stage IIIB and 1,180 stage IV; 441 squamous cell cancers, 1,287 adenocarcinomas, and 372 other pathological types Effects: fixed effect models OS: One-year OS did not significantly improve with doublets compared with single erlotinib (HR 1.06, 95 % CI 0.95–1.18, $p=0.26$; fixed effect model) ORR: ORR were significantly superior with doublets (HR 1.49, 95%CI 1.13–1.98, <table border="1" style="margin-right: 20px;"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th><th>Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>David 2011</td><td>0.74 [0.28, 1.98]</td></tr> <tr> <td>Giorgio 2012</td><td>1.55 [1.02, 2.35]</td></tr> <tr> <td>Lecia 2011</td><td>1.32 [0.48, 3.63]</td></tr> <tr> <td>Roy 2011</td><td>1.99 [1.17, 3.37]</td></tr> <tr> <td>Suresh 2011</td><td>0.90 [0.32, 2.56]</td></tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td><td>1.49 [1.13, 1.98]</td></tr> </tbody> </table> Total events Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 4.05$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.40$); $I^2 = 1\%$ Test for overall effect: $Z = 2.78$ ($P = 0.005$) $p < 0.05$	Study or Subgroup	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	David 2011	0.74 [0.28, 1.98]	Giorgio 2012	1.55 [1.02, 2.35]	Lecia 2011	1.32 [0.48, 3.63]	Roy 2011	1.99 [1.17, 3.37]	Suresh 2011	0.90 [0.32, 2.56]	Total (95% CI)	1.49 [1.13, 1.98]
Study or Subgroup	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI														
David 2011	0.74 [0.28, 1.98]														
Giorgio 2012	1.55 [1.02, 2.35]														
Lecia 2011	1.32 [0.48, 3.63]														
Roy 2011	1.99 [1.17, 3.37]														
Suresh 2011	0.90 [0.32, 2.56]														
Total (95% CI)	1.49 [1.13, 1.98]														

	DCR (disease control rate): HR 1.25, 95%CI 1.12–1.39, p<0.05 Side effects/ AEs: All grades of the most frequent side effects such as rash, anemia, diarrhea, anorexia, and fatigue were similar for two groups (HR 1.25, 95 % CI 0.99–1.58; 0.98, 95 % CI 0.78–1.24; 1.43, 95%CI 0.97–2.11; 1.18, 95%CI 0.84–1.65; 1.23, 95 % CI 0.86–1.77, respectively; random effect model). The grade ≥3 toxicity was not significantly different (HR 1.40, 95 % CI 0.97–2.01; random effect model). Some adverse events (e.g., alopecia, dyspnea, dry skin, hypertension, bleeding complications, stomatitis, interstitial lung disease, and thrombocytopenia) could not be analyzed precisely due to their low incidence. Anmerkungen/Fazit der Autoren The results of this systematic review suggest that patients with advanced NSCLC might benefit from doublet-targeted therapy based on erlotinib compared to erlotinib alone. However, an individual patient data systematic review and meta-analysis are needed to give us a more reliable assessment of the size of benefits and to explore whether doublet therapy may be more or less effective for particular types of patients. From our MA and these studies, we can conclude that patients with advanced NSCLC can benefit from doublet-targeted therapy, whereas having no notable impact on OS in unselected patients according to EGFR or KRAS status, the EGFR-negative or KRAS-positive group may benefit more from the combination therapy. Therefore, the predictive biomarkers are essential for further development of combined inhibition.
Pilkington G et al., 2015 [31]. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer	Fragestellung Our aim was to evaluate the clinical effectiveness of chemotherapy treatments currently licensed in Europe and recommended by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer Methodik Population: adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC Intervention: first-line chemotherapy treatments for NSCLC; treatments had to be currently licensed for use in Europe and recommended by NICE Komparator: . Andere first-line Chemotherapie Endpunkte: OS or PFS and TTP Suchzeitraum: 2001-2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 Methode: In terms of direct evidence syntheses, standard meta-analysis (MA) was undertaken for each pair-wise treatment comparison. An insufficient number of trials directly compared all chemotherapy treatment options and so multiple treatment comparison (MTC) methodology was undertaken in order to synthesise information on the relative efficacy of all included chemotherapy regimens. Qualitätsbewertung der Studien: All RCTs were assessed for

methodological quality using criteria based on the Centre for Reviews and Dissemination guidance. Overall, the quality of the included RCTs was poor—few trials fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials.

Ergebnisdarstellung

Table 1 MA and MTC results, NSCLC population with squamous disease

Reference treatment vs comparator	Number of data points (trials with head-to-head comparison)	Number of patients in reference treatment/ comparator	Number of events (deaths) in reference treatment/comparator	MA HR (95% CI) N=18	MTC HR (95% CI) N=18
Overall survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 9 21 25–28 35}	8	1075/1077	842/860	1.08 (0.98 to 1.20)	1.09 (0.99 to 1.19)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 11 23 28 33 34}	6	1245/1344	1053/1186	1.03 (0.94 to 1.13)	1.05 (0.96 to 1.15)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	301/304	262/271	1.06 (0.89 to 1.28)	1.00 (0.88 to 1.13)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 19 24 28}	4	625/630	496/481	0.98 (0.83 to 1.16)	0.96 (0.86 to 1.08)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{10 20 22 30}	4	766/1175	607/920	0.89 (0.78 to 1.00)	0.92 (0.81 to 1.03)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	602/304	538/271	0.98 (0.76 to 1.27)	0.95 (0.82 to 1.10)
Progression-free survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 26}	2	269/269	312*	1.09 (0.87 to 1.38)	1.06 (0.81 to 1.39)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{23 34}	2	350/656	142/304†	1.17 (1.00 to 1.36)	1.23 (0.94 to 1.62)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	301/304	105/114	1.15 (0.96 to 1.37)	1.08 (0.79 to 1.45)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ¹⁹	1	70/70	7/14†	1.52 (1.06 to 2.17)	1.16 (0.87 to 1.61)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{20 22}	2	168/165	92/86	0.92 (0.74 to 1.16)	1.02 (0.78 to 1.36)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	602/304	130/263†	0.97 (0.75 to 1.24)	0.88 (0.62 to 1.21)
Time to tumour progression					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{9 21 25 35}	4	433/436	91†/82†	1.03 (0.90 to 1.18)	1.02 (0.83 to 1.25)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 11 33}	3	744/742	417†/423†	1.01 (0.90 to 1.13)	1.21 (0.73 to 1.99)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.98 (0.62 to 1.52)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ⁹	1	203/204	34†/37†	0.90 (0.64 to 1.28)‡	0.99 (0.77 to 1.28)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ¹⁰	1	404/406	86†/88†	0.96 (0.70 to 1.31)‡	0.96 (0.65 to 1.43)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.98 (0.6 to 1.55)

*In one trial PFS events were reported for both arms.

†Includes progressive disease (PD) only as PFS/TTP event (PD or death) not reported.

‡Direct evidence.

Bold text indicates statistically significant results.

DOC, docetaxel; GEM, gemcitabine; MA, meta-analysis; MTC, mixed treatment comparison; NSCLC, non-small cell lung cancer; PAX, paclitaxel; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine.

Table 2 MA and MTC results, NSCLC population with non-squamous disease

Reference treatment vs comparator	Number of data points (trials with head-to-head comparison)	Number of patients in reference treatment/ comparator	Number of deaths in reference treatment/ comparator	MA HR (95% CI) N=20	MTC HR (95% CI) N=20
Overall survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 9 25–28 35 21}	8	1075/1077	842/860	1.08 (0.98 to 1.20)	1.08 (0.99 to 1.18)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 11 23 28 33 34}	6	1245/1344	1053/1186	1.03 (0.94 to 1.13)	1.06 (0.97 to 1.16)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	301/304	262/271	1.06 (0.89 to 1.28)	0.99 (0.87 to 1.13)
GEM+PLAT vs PEM+PLAT ^{4 29}	2	1084/1087	755/772	0.85 (0.73 to 1.00)	0.85 (0.74 to 0.98)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ^{9 19 24 28}	4	625/630	496/481	0.98 (0.83 to 1.16)	0.92 (0.68 to 1.24)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{10 20 22 30}	4	766/1175	607/920	0.89 (0.78 to 1.00)	0.98 (0.87 to 1.09)
VNB+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.92 (0.82 to 1.03)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	602/304	538/271	0.98 (0.76 to 1.27)	0.79 (0.66 to 0.93)
PAX+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.85 (0.63 to 1.16)
DOC+PLAT vs PEM+PLAT	0	No trial data	No trial data	No trial data	0.94 (0.81 to 1.09)
Progression-free survival					
GEM+PLAT vs VNB+PLAT ^{8 26}	2	269/269	312*	1.09 (0.87 to 1.38)	1.06 (0.78 to 1.66)
GEM+PLAT vs PAX+PLAT ^{23 34}	2	350/651	142/304†	1.17 (1.00 to 1.36)	1.23 (0.77 to 1.65)
GEM+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	301/304	105/114	1.15 (0.96 to 1.37)	1.08 (0.7 to 1.61)
GEM+PLAT vs PEM+PLAT ⁴	1	1084/1087	NR	0.90 (0.79 to 1.02)	0.90 (0.53 to 1.52)
VNB+PLAT vs PAX+PLAT ¹⁹	1	70/70	7/14†	1.52 (1.06 to 2.17)	1.16 (0.6 to 1.65)
VNB+PLAT vs DOC+PLAT ^{20 22}	2	168/165	92/86	0.92 (0.74 to 1.16)	1.02 (0.61 to 1.44)
VNB+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.85 (0.42 to 1.51)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT ³⁴	1	602/304	130/263†	0.97 (0.75 to 1.24)	0.88 (0.59 to 1.52)
PAX+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.73 (0.42 to 1.53)
DOC+PLAT vs PEM+PLAT	No trial data	No trial data	No trial data	No trial data	0.83 (0.43 to 1.65)

*Number of events are for both arms.

†Includes progressive disease (PD) only as PFS event (PD or death) not reported.

Bold text indicates statistically significant results.

DOC, docetaxel; GEM, gemcitabine; MA, meta-analysis; MTC, mixed treatment comparison; NSCLC, non-small cell lung cancer; PAX, paclitaxel; PFS, progression-free survival; PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine.

Table 3 MA and MTC results, NSCLC population with EGFR M+ status

Reference treatment vs comparator	Total deaths/patients in both arms	MA HR (95% CI) N=3	MTC HR (95% CI) N=3
Overall survival			
PAX+PLAT vs GEF ^{5 31 36}	199*/448	0.94 (0.74 to 1.18)	0.94 (0.67 to 1.3)
DOC+PLAT vs GEF ³²	NR/172	1.64 (0.75 to 3.58)†	1.64 (0.54 to 4.96)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT	No trial data	No trial data	0.57 (0.18 to 1.81)
Progression-free survival			
PAX+PLAT vs GEF ^{5 31 36}	NR/488	0.38 (0.24 to 0.60)	0.39 (0.29 to 0.52)
DOC+PLAT vs GEF ³²	NR/172	0.49 (0.33 to 0.73)†	0.49 (0.28 to 0.86)
PAX+PLAT vs DOC+PLAT	No trial data	No trial data	0.79 (0.42 to 1.48)

*Overall survival events not reported by EGFR M+.

†Direct evidence.

Bold text indicates statistically significant results.

DOC, docetaxel; GEF, gefitinib; MA, meta-analysis; MTC, mixed treatment comparison; NR, not reported; NSCLC, non-small cell lung cancer; PAX, paclitaxel; PLAT, platinum.

Table 4 Top 10 adverse events by chemotherapy regimen

DOC+PLAT	GEM+PLAT	PAX+PLAT	PEM+PLAT	VNB+PLAT	GEF
Neutropenia 71.4%	Granulocytopenia 48.8%	Neutropenia 62.5%	Granulocytopenia 37.9%	Neutropenia 68.3%	Aminotransferase elevation 33.8%
Leucopenia 43.5%	Asthenia 40.3%	Leucopenia 31.9%	Blood transfusions 26.9%	Leucopenia 47.2%	Appetite loss 5.3%
Weakness 16.0%	Neutropenia 36.4%	Weakness 14.5%	Infection 16.4%	Oedema 24.0%	Rash/acne 3.3%
Pneumonitis 11.5%	Thrombocytopenia 34.6%	Cancer pain 13.2%	Neutropenia 15.1%	Anaemia 19.3%	Toxic deaths 3.1%
Anaemia 11.2%	Anorexia 27.0%	Nausea 10.3%	Alopecia 11.9%	Phlebitis 15.7%	Diarrhoea 3.1%
Asthenia 10.2%	Leucopenia 20.1%	Anaemia 10.0%	Leucopenia 8.2%	Nausea/vomiting 11.5%	Neutropenia 2.8%
Nausea 9.9%	Transfusion 18.5%	Lethargy 9.4%	Thrombocytopenia 8.1%	Vomiting 10.3%	Pneumonitis 2.6%
Vomiting 9.8%	Alopecia 17.2%	Thrombocytopenia 8.3%	Anaemia 7.0%	Nausea 9.9%	Fatigue 2.5%
Cancer pain 8.4%	Weakness 17.0%	Neuropathy 7.9%	Fatigue 6.7%	Asthenia 9.4%	Infection 1.8%
Infection 7.5%	Anaemia 16.5%	Vomiting 7.4%	Nausea 6.2%	Pain 8.3%	Anaemia 1.6%

DOC, docetaxel; GEF, gefitinib; GEM, gemcitabine; PAX, paclitaxel; PEM, pemetrexed; PLAT, platinum; VNB, vinorelbine.

Anmerkungen/Fazit der Autoren

In earlier trials that assessed the clinical effectiveness of third generation chemotherapy drugs, there was very little analysis of outcomes by factors such as histology or genetic markers and patients with NSCLC were classed as a homogeneous patient population. However, it is now accepted that NSCLC patients can be divided into at least three subpopulations: patients with squamous disease, patients with non-squamous disease and EGFR M+ patients. Our comparisons of available drugs for different subpopulations of patients with NSCLC are therefore extremely timely and should prove useful for decision-makers. The evidence relating to patients with EGFR M+ status is based on the results from three trials conducted in East Asian countries. It is questionable whether the results of these trials are generalisable to UK clinical practice as evidence suggests that East Asian populations with NSCLC have a more favourable prognosis compared with non-East Asian populations.

Qi W-X et al.,
2013 [32].

Overall
Survival
Benefits for
Combining
Targeted
Therapy as
Second-Line
Treatment for

Fragestellung

We performed a meta-analysis of RCTs to compare the efficacy and safety of combining targeted therapy vs. erlotinib alone as second-line treatment for advanced NSCLC.

Methodik

Population: Patients with pathologically confirmed of advanced NSCLC and previously treated **Intervention:** combined targeted therapy

Komperator: erlotinib alone or erlotinib plus placebo

Endpunkte: overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall

response rate (ORR), grade 3 or 4 adverse event (AEs)

Suchzeitraum: 1980 bis 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (gesamt): 8 / 2 417.

prospective phase II and III randomized controlled trials (RCTs)

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score. Insgesamt gute Studienqualität

„**Publication bias**“-**Berechnung:** Begg and Egger tests: no evidence of publication bias

Ergebnisdarstellung

Table 1. overview of studies in the pooled analysis (N = 2417).

Study/year	Phase	Primary endpoint	Treatment regimen	No. of patients	CR+PR (%)	PFS, mo	OS, mo	1- Year SR (%)	Jadad score
Lynch T.J. et al 2009	II	ORR	Erlotinib/Bortezomib	25	9	1.3	8.5	40	3
			Erlotinib	25	16	2.7	7.3	30	
Bennouna J. et al 2010	II	NR	Erlotinib/Everolimus	66	12.1	2.9	NR	NR	3
			Erlotinib	67	10.4	2.0	NR	NR	
Herbst, Roy S. et al 2011	III	OS	Erlotinib/bevacizumab	319	13	3.4	9.3	42.1	5
			Erlotinib/placebo	317	6	1.7	9.2	40.7	
Sequist L.V. et al. 2011	II	PFS	Erlotinib/tivantinib	84	10	3.8	8.5	NR	5
			Erlotinib/placebo	83	7	2.3	6.9	NR	
Spigel D.R. et al. 2011	II	ORR and PFS	Erlotinib/sorafenib	112	8	3.38	7.62	NR	5
			Erlotinib/placebo	56	11	1.94	7.23	NR	
Ramalingam S.S. et al. 2011	II	PFS	Erlotinib/R1507(IGF-1R) weekly	57	8.8	1.6	8.1	NR	5
			Erlotinib/R1507(IGF-1R) Q 3 weekly	57	7	2.7	12.1	NR	
			Erlotinib/placebo	57	8.8	1.5	8.1	NR	
Scagliotti G.V. et al. 2011	III	OS	Erlotinib/sunitinib	480	10.6	3.6	9.0	NR	5
			Erlotinib/placebo	480	6.9	2.0	8.5	NR	
Witta S.E. et al. 2012	II	OS	Erlotinib/Entinostat	67	3.0	1.97	8.9	NR	5
			Erlotinib/placebo	65	9.2	1.88	6.7	NR	

Abbreviations: OS: overall survival; ORR: overall response rate; PFS: progression-free survival; CR: complete response; PR: partial response; 1-year SR: 1-year survival rate; NR: not reported.

Table 2. Characteristics of patients in the pooled analysis (N = 2417).

Study/year	Treatment arm	No. of patients	Female Sex (%)	Median age, y	History of smoking, %	KRAS mutation, n (%)	EGFR mutation, n (%)
Lynch T.J. et al. 2009	Combination	25	56	62	84	NR	NR
	Single	25	48	64	80	NR	NR
Bennouna J. et al. 2010	Combination	66	NR	59	80	NR	NR
	Single	67	NR	60	82	NR	NR
Herbst, Roy S. et al. 2011	Combination	319	46	64.8	89	48 (25)	33(32)
	Single	317	46	65	90	38 (21)	43(42)
Sequist L.V. et al. 2011	Combination	84	39	64	80	10 (17)	38(52)
	Single	83	41	62	78	5 (10)	59 (40)
Spigel D.R. et al. 2011	Combination	112	44	65	NR	5 (4.5)	22(19.6)
	Single	56	53	65	NR	6(10.7)	14(25)
Ramalingam S.S. et al. 2011	Combination(weekly)	57	32	63	86	16 (27)	NR
	Combination (every 3 weekly)	57	33	62	91	12(36)	NR
	Single	57	35	62	84	8 (19)	NR
Scagliotti G.V. et al 2011	Combination	480	38.1	61	80	NR	28(5.8)
	Single	480	40.8	61	81.3	NR	30(6.3)
Witta S.E. et al. 2012	Combination	67	42	66	84	4(9)	18(60)
	Single	65	34	67	83	7(21)	11(38)

Gesamt: significantly improved OS (HR 0.90, 95%CI: 0.82–0.99, p = 0.024), PFS (HR 0.83, 95%CI: 0.72–0.97, p = 0.018), and ORR (OR 1.35, 95%CI 1.01–1.80, p = 0.04) under combined targeted therapy More incidence of grade 3 or 4 rash, fatigue and hypertension were observed in combining

targeted therapy.

Subgruppen: Sub-group analysis based on phases of trials, EGFR-status and KRAS-status also showed that there was a tendency to improve PFS and OS in combining targeted therapy, except that PFS for patients with EGFR-mutation or wild type KRAS favored erlotinib monotherapy. because of a small number of patients with EGFR-status reported in these trials, it should be careful when interpreting these results only 283 patients with EGFR mutation were included in meta-analysis more trials still needed to identify molecular biomarkers that are predictive of efficacy

Table 3. Sub-group analysis based on study characteristics.

Sub-group	No. of studies for PFS	HR (95%CI)	No. of studies for OS	OS (95%CI)
Phases				
Phase II	4 [28,29,31,32]	0.94 (0.80–1.09)	4 [28,29,31,32]	0.82 (0.70–0.97)
Phase III	2 [27,30]	0.71 (0.55–0.92)	2 [27,30]	0.94 (0.84–1.06)
EGFR-status				
Wild type	3 [28,29,30]	0.65 (0.42–0.88)	5 [27,28,29,30,31]	0.92 (0.75–1.12)
Mutation	2 [28,30]	1.20 (0.41–1.97)	3 [27,30,31]	0.91 (0.40–1.43)
KRAS status				
Wild type	1 [28]	1.01 (0.63–1.60)	1 [32]	0.71 (0.43–1.18)
Mutation	1 [28]	0.18 (0.05–0.70)	2 [28,32]	0.37 (0.12–1.09)

Anmerkungen/Fazit der Autoren

With the available evidence, combining targeted therapy seems superior over erlotinib monotherapy as second-line treatment for advanced NSCLC. More studies are still needed to identify patients who will most likely benefit from the appropriate combining targeted therapy.

Haaland B et al., 2014 [16].
Meta-Analysis of First-Line Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR-Activating Mutations

1. Fragestellung

Tyrosine kinase inhibitors gefitinib, erlotinib, and afatinib have been compared with chemotherapy as first-line therapies for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor-activating mutations. This meta-analysis compares gefitinib, erlotinib, afatinib, and chemotherapy.

2. Methodik

Population: patients with advanced NSCLC whose tumors present with an EGFR-activating mutation

Intervention: gefitinib, erlotinib, or afatinib

Komparator: chemotherapy or one EGFR-TKI with another as first-line therapy

Endpunkte: PFS, OS, DCR, ORR

Suchzeitraum: nicht genau angegeben („within the last 5 years“)

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11

Qualitätsbewertung der Studien: keine Angaben

Heterogenitätsuntersuchungen: I2 statistics and predictive intervals (PIs)

3. Ergebnisdarstellung

TABLE 1. Summary of Studies Comparing Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib with Chemotherapy as First-Line Therapies for Patients with Advanced NSCLC Harboring *EGFR*-Activating Mutations

Study	Patient Population	Treatment Arms	Progression-Free Survival	Response	Disease Control	Overall Survival
			HR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	HR (95% CI)
IPASS	East Asian nonsmoking or formerly light-smoking patients with advanced pulmonary adenocarcinoma*	Gefitinib (<i>n</i> = 132) Carboplatin + paclitaxel (<i>n</i> = 129)	0.48 (0.36–0.64)	2.8 (1.7–4.6)	1.6 (0.7–3.5)	1.00 (0.76–1.33)
West Japan	Japanese patients with advanced or recurrent NSCLC with <i>EGFR</i> -activating mutations	Gefitinib (<i>n</i> = 86) Cisplatin + docetaxel (<i>n</i> = 86)	0.49 (0.34–0.71)	3.4 (1.6–7.4)	3.8 (1.2–12.5)	1.64 (0.75–3.58)
North-East Japan	Japanese patients with metastatic NSCLC with <i>EGFR</i> -activating mutations	Gefitinib (<i>n</i> = 114) Carboplatin + paclitaxel (<i>n</i> = 114)	0.32 (0.24–0.44)	6.3 (3.6–11.2)	2.1 (1.0–4.6)	0.89 (0.63–1.24)
First-SIGNAL	Korean never-smoking patients with advanced or metastatic lung adenocarcinoma*	Gefitinib (<i>n</i> = 26) Gemcitabine + cisplatin (<i>n</i> = 16)	0.54 (0.27–1.10)	9.2 (2.1–39.8)	0.0 (0.0–16.6)	1.04 (0.50–2.18)
OPTIMAL	Chinese patients with advanced NSCLC with <i>EGFR</i> -activating mutations	Erlotinib (<i>n</i> = 82) Gemcitabine + carboplatin (<i>n</i> = 72)	0.16 (0.10–0.26)	8.6 (4.1–18.2)	5.8 (1.6–21.3)	1.07 (0.79–1.44)
EURTAC	Caucasian patients with advanced NSCLC with <i>EGFR</i> -activating mutations	Erlotinib (<i>n</i> = 86) Platinum-based doublet chemotherapy (<i>n</i> = 87)	0.37 (0.25–0.54)	7.9 (3.8–16.4)	2.0 (1.0–3.9)	1.04 (0.65–1.68)
LUX-Lung 3	Patients with advanced lung adenocarcinoma with <i>EGFR</i> -activating mutations	Afatinib (<i>n</i> = 230) Pemetrexed + cisplatin (<i>n</i> = 115)	0.58 (0.43–0.78)	4.4 (2.6–7.3)	2.1 (1.1–4.0)	1.12 (0.73–1.73)
LUX-Lung 6	Asian patients with advanced lung adenocarcinoma with <i>EGFR</i> -activating mutations	Afatinib (<i>n</i> = 242) Gemcitabine + cisplatin (<i>n</i> = 122)	0.28 (<i>p</i> < 0.0001) ^b	6.8 (4.1–11.2)	3.9 (2.1–7.3)	0.95 (0.68–1.32)

*Only the subgroup with *EGFR*-activating mutations considered.

^b*p* = 0.0001 used to construct conservative standard error.

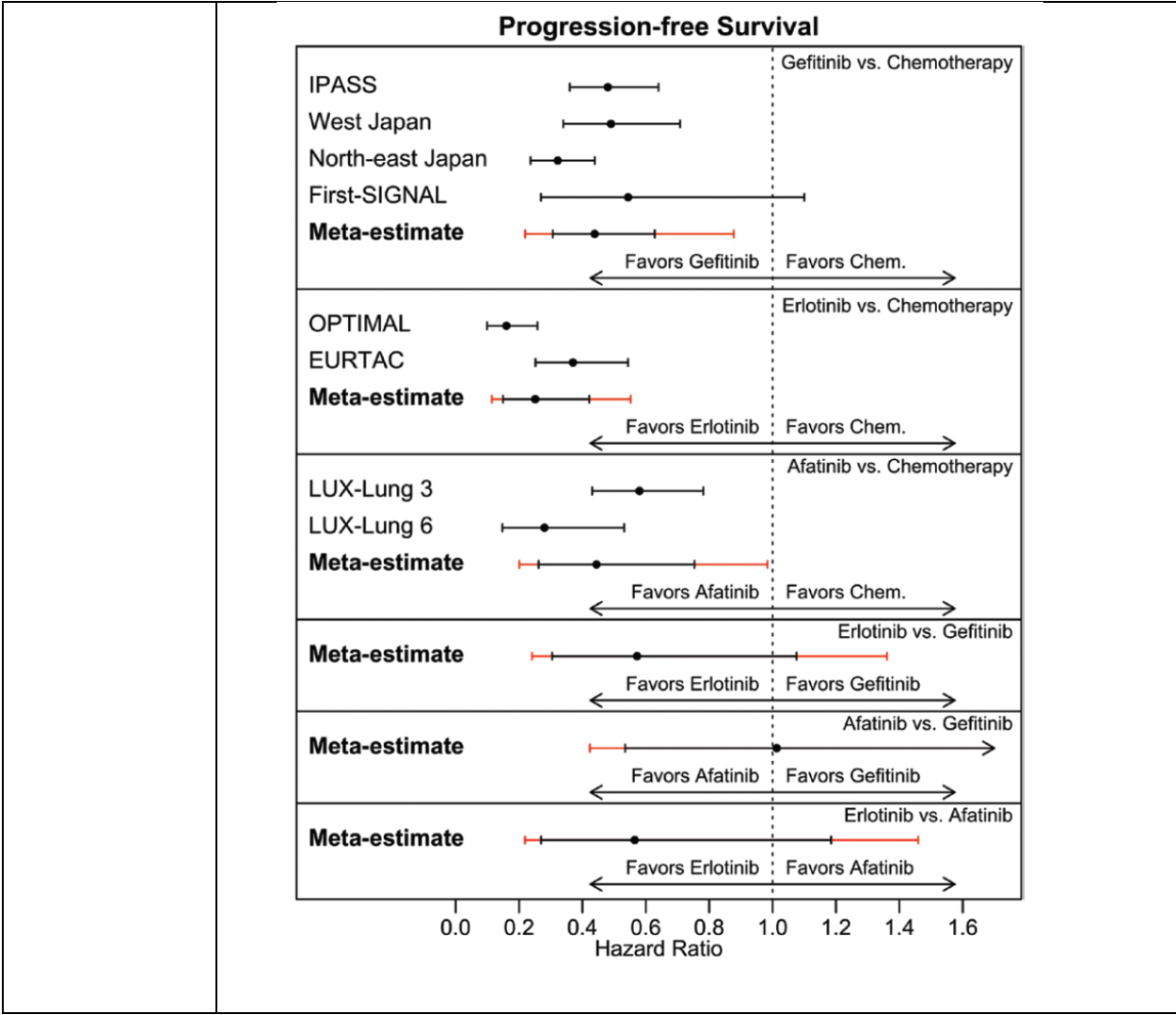
HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OR, odds ratio; NSCLC, non-small-cell lung cancer; EGFR, epidermal growth factor receptor.

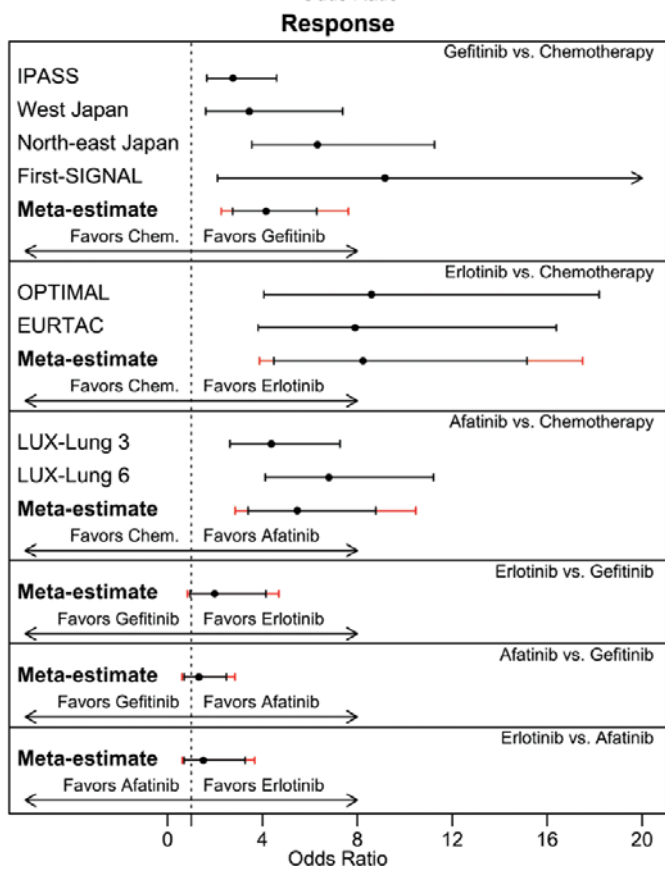
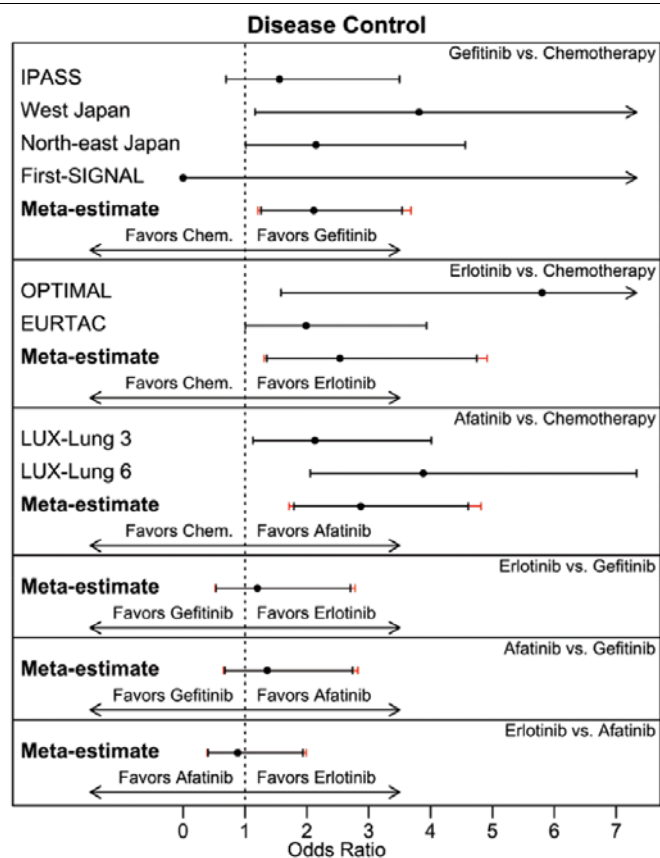
TABLE 2. Comparisons of Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, and Chemotherapy as First-Line Therapies for Patients with Advanced NSCLC Harboring *EGFR*-Activating Mutations

Comparison	Progression-Free Survival	Response	Disease Control	Overall Survival
	HR (95% CI; 95% PI)	OR (95% CI; 95% PI)	OR (95% CI; 95% PI)	HR (95% CI; 95% PI)
Gefitinib vs. chemotherapy	0.44 (0.31–0.63; 0.22–0.88)	4.1 (2.7–6.3; 2.3–7.6)	2.1 (1.3–3.5; 1.2–3.7)	0.99 (0.81–1.21; 0.81–1.21)
Erlotinib vs. chemotherapy	0.25 (0.15–0.42; 0.11–0.55)	8.2 (4.5–15.1; 3.9–17.5)	2.5 (1.4–4.7; 1.3–4.9)	1.06 (0.82–1.37; 0.82–1.37)
Afatinib vs. chemotherapy	0.44 (0.26–0.75; 0.20–0.98)	5.5 (3.4–8.8; 2.9–10.5)	2.9 (1.8–4.6; 1.7–4.8)	1.01 (0.78–1.31; 0.78–1.31)
Erlotinib vs. gefitinib	0.57 (0.30–1.08; 0.24–1.36)	2.0 (0.9–4.1; 0.8–4.7)	1.2 (0.5–2.7; 0.5–2.8)	1.07 (0.77–1.47; 0.77–1.47)
Afatinib vs. gefitinib	1.01 (0.53–1.92; 0.42–2.42)	1.3 (0.7–2.5; 0.6–2.8)	1.4 (0.7–2.7; 0.7–2.8)	1.02 (0.73–1.41; 0.73–1.41)
Erlotinib vs. afatinib	0.56 (0.27–1.18; 0.22–1.46)	1.5 (0.7–3.3; 0.6–3.7)	0.9 (0.4–1.9; 0.4–2.0)	1.05 (0.73–1.51; 0.73–1.51)

OR, odds ratio; NSCLC, non-small-cell lung cancer; EGFR, epidermal growth factor receptor; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PI, predictive interval.

Individual study hazard ratios along with comparative meta-estimates for progression-free survival in first-line therapy for patients with advanced NSCLC harboring *EGFR*-activating mutations. 95% confidence intervals shown in black and 95% predictive intervals in red. NSCLC, non-small-cell lung cancer.





	Adverse Events The more common adverse events with TKIs were diarrhea, rash or acne, dry skin, and pruritis, whereas anorexia, anemia, fatigue, nausea, vomiting, alopecia, and neutropenia were more common with chemotherapy. Liver enzyme elevations were more common with gefitinib and erlotinib than with chemotherapy, but not reported for afatinib. Grade 3 and 4 adverse events were more common with chemotherapy than with TKIs. Broadly, adverse event profiles were similar among TKIs although there was some indication that gefitinib was associated with more anemia and afatinib was associated with more stomatitis or mucositis. 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Gefitinib, erlotinib, and afatinib out-performed chemotherapy in terms of progression-free survival, overall response rate, and disease control rate. Differences among gefitinib, erlotinib, and afatinib were not statistically significant.
Liang W et al, 2014 [20]. Network Meta-Analysis of Erlotinib, Gefitinib, Afatinib and Icotinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring EGFR Mutations	1. Fragestellung Several EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib are currently available as treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who harbor EGFR mutations. However, no head to head trials between these TKIs in mutated populations have been reported, which provides room for indirect and integrated comparisons. 2. Methodik Population: advanced NSCLC, patients with known EGFR mutation status Intervention: erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib Komparator: - interventionen gegenseitig – Standard chemotherapy was defined as platinum-based third generation doublets for first-line treatments or pemetrexed/ docetaxel for second-line treatments. Endpunkte: overall survival (OS), progression free survival (PFS), objective response rate (ORR) and adverse events (rash, grade 3–4 rash, diarrhea, grade 3–4 diarrhea) Suchzeitraum: bis 03/2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Heterogenitätsuntersuchungen: forest plot and the inconsistency statistic (I^2) 3. Ergebnisdarstellung

Table 1. Characteristics of included studies regarding TKIs.

Studies	TKI	Control	Year	Sample size	Patients status	EGFR Pts analyzed
IPASS ⁵	Geftinib	TC	2009	1217	CT-naïve	261
First-SIGNAL ⁶	Geftinib	GP	2012	309	CT-naïve	42
NEJ002 ⁷	Geftinib	TC	2010	228	CT-naïve	228
WJTOG 3405 ⁸	Geftinib	DP	2010	172	CT-naïve	117
INTEREST ⁹	Geftinib	DOC	2008	1466	Previously treated	38
V 15-32 ¹⁰	Geftinib	DOC	2008	490	Previously treated	20
OPTIMAL ¹¹	Erlotinib	GC	2011	165	CT-naïve	154
EUTRAC ¹²	Erlotinib	CT	2012	174	CT-naïve	173
TITAN ¹³	Erlotinib	PEM/DOC	2012	424	Previously treated	11
LUX-lung 3 ²⁵	Afatinib	AP	2013	345	CT-naïve	345
LUX-lung 6 ²⁶	Afatinib	GP	2013	364	CT-naïve	364
ICOGEN ¹⁵	Icotinib	Geftinib	2012	399	Previously treated	68

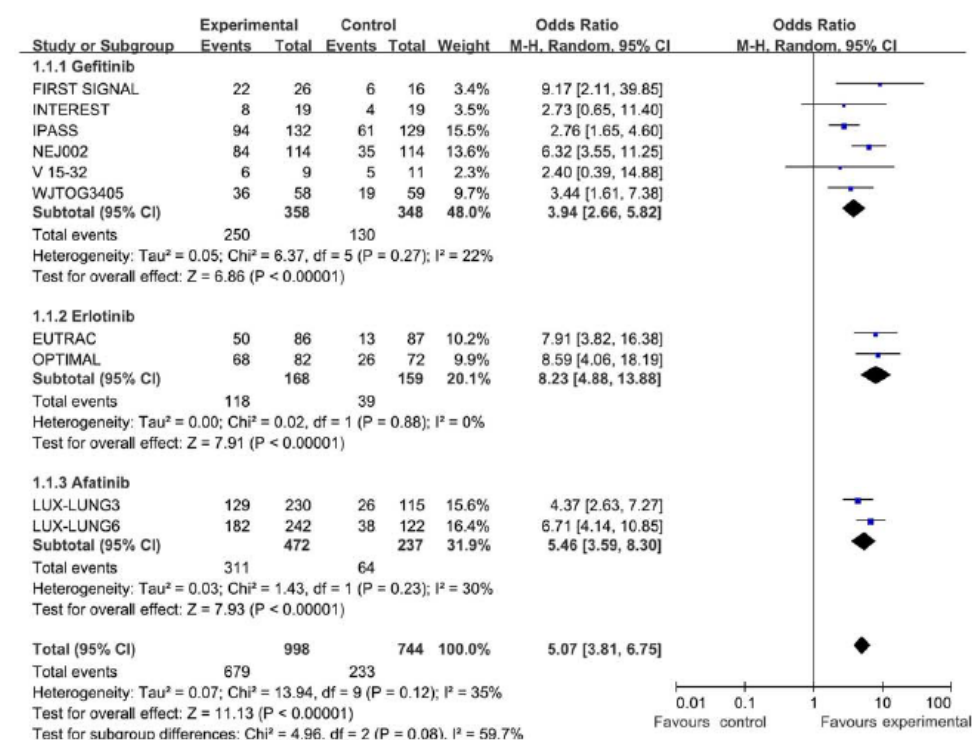
TKI, tyrosine kinase inhibitors; TC, carboplatin plus paclitaxel; GP, cisplatin plus gemcitabine; DP, cisplatin plus docetaxel; DOC, docetaxel; GC, carboplatin plus gemcitabine; CT, chemotherapy (not specific); PEM, pemetrexed; AP, cisplatin plus pemetrexed.

Table 2. Pooled Weighted Outcomes and Direct Meta-Analysis.

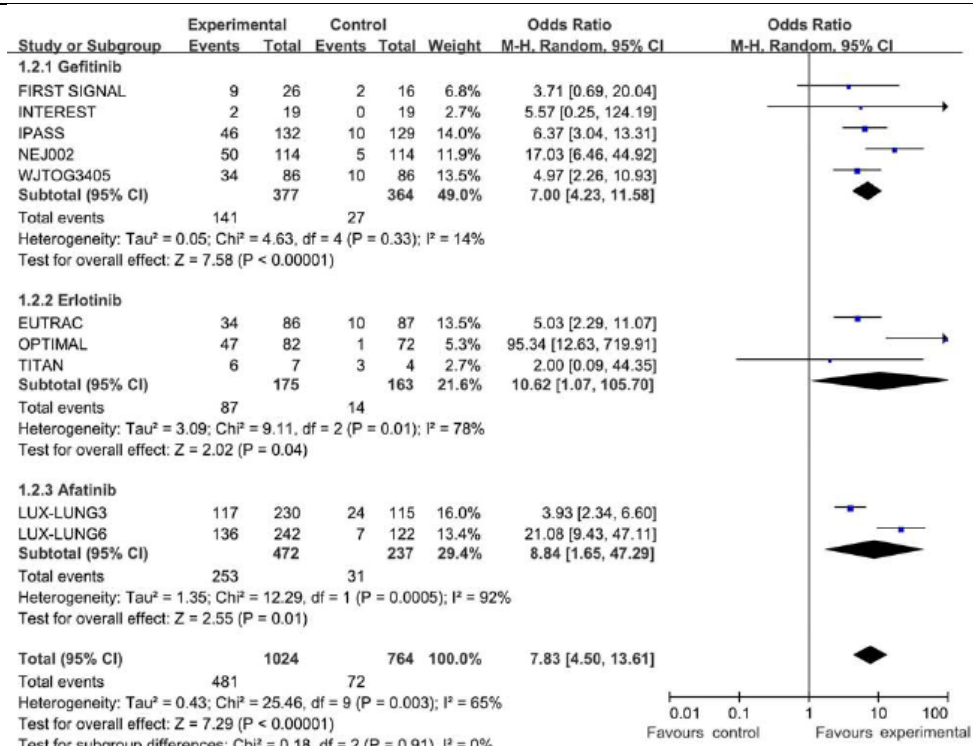
	TKIs (95% CI)	Chemotherapy (95% CI)	Odds Ratio (95% CI, P value)
ORR	66.6% (0.596, 0.729)	30.9% (0.245, 0.381)	5.46 (3.59, 8.30; P<0.00001)
1-year PFS	42.9% (0.366, 0.494)	9.7% (0.058, 0.158)	7.83 (4.50, 13.61; P<0.00001)
1-year OS	79.2% (0.745, 0.833)	78.9% (0.709, 0.852)	1.04 (0.79, 1.36; P=0.79)
2-year OS	49.7% (0.432, 0.563)	51.0% (0.431, 0.589)	0.95 (0.76, 1.17; P=0.62)

CI, confidence interval; ORR, objective response rate; PFS, progression free survival; OS, overall survival.

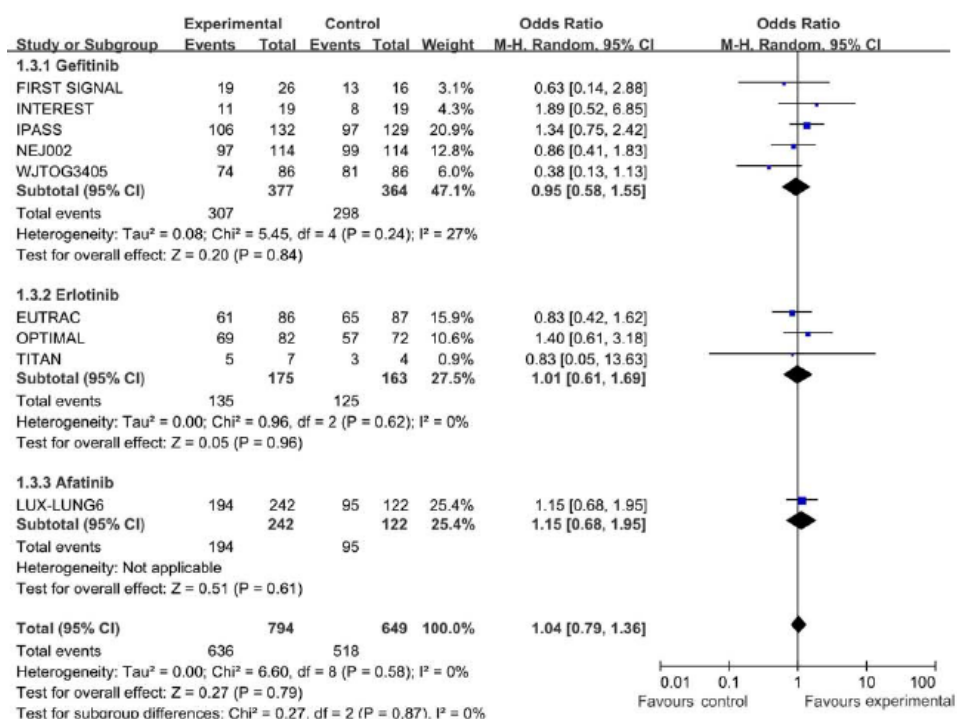
ORR



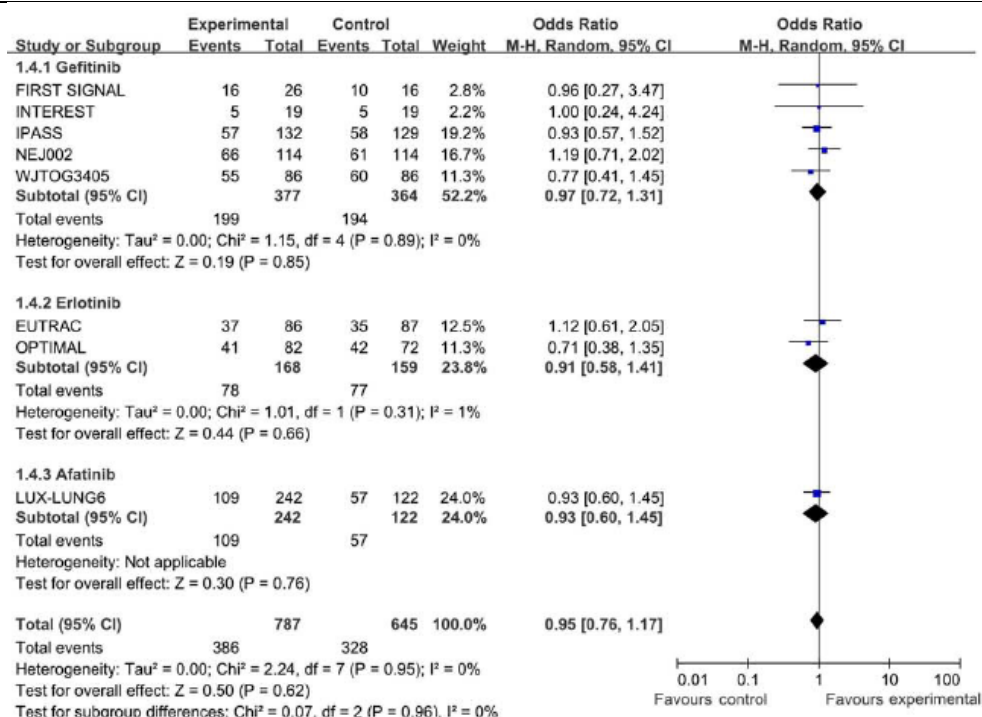
1-year PFS



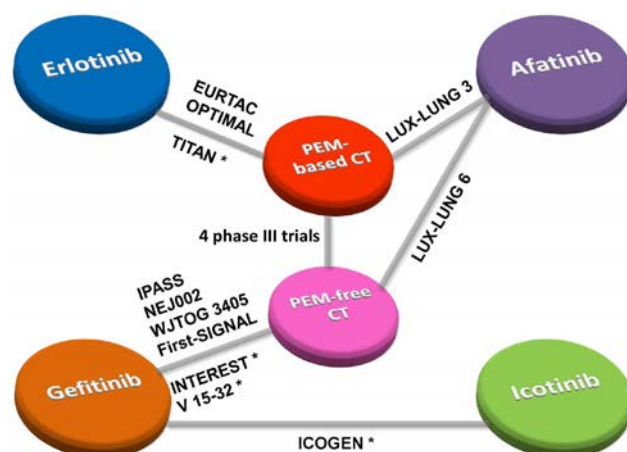
1-year OS

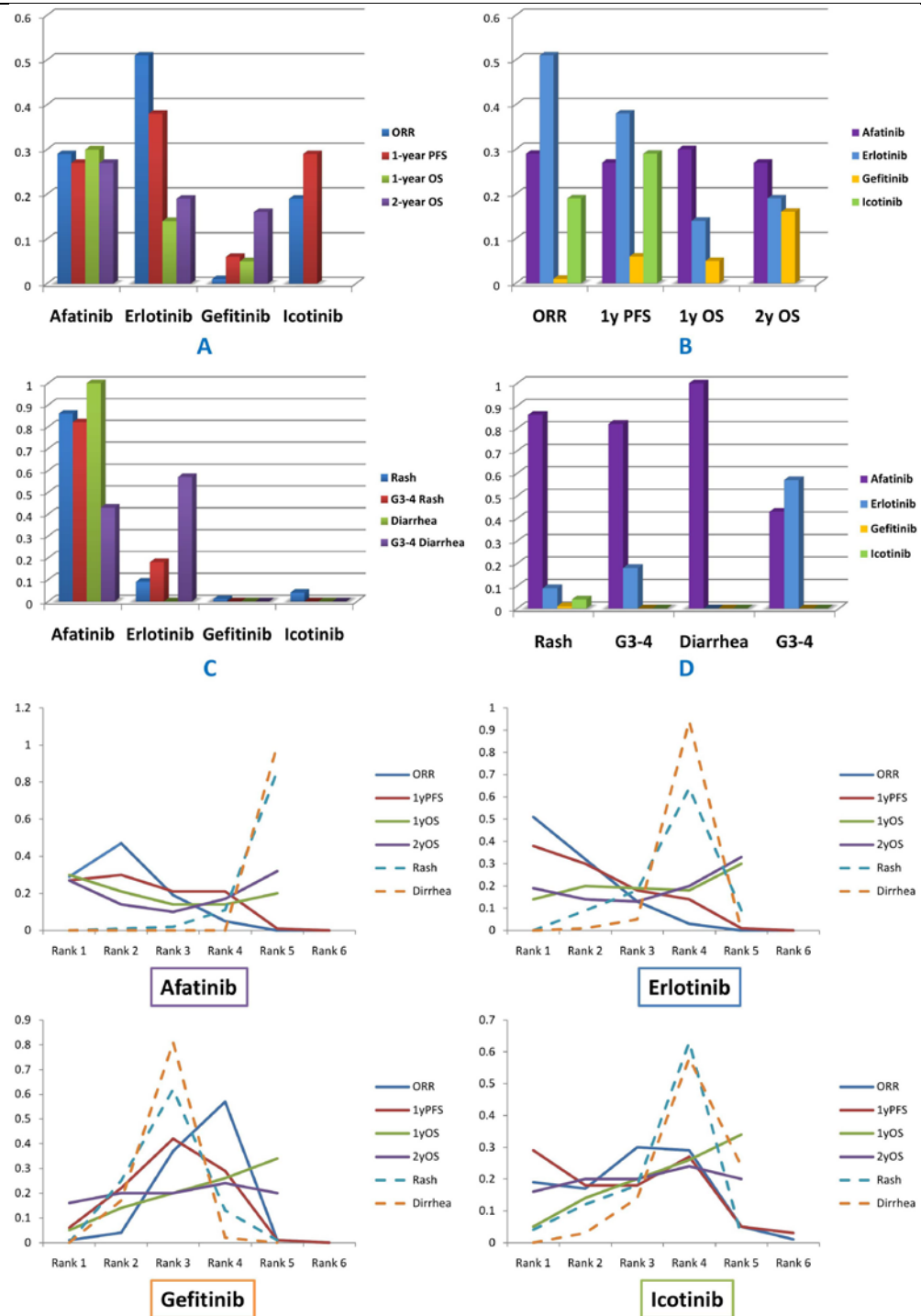


2-year OS



Network established for multiple treatment comparisons





4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

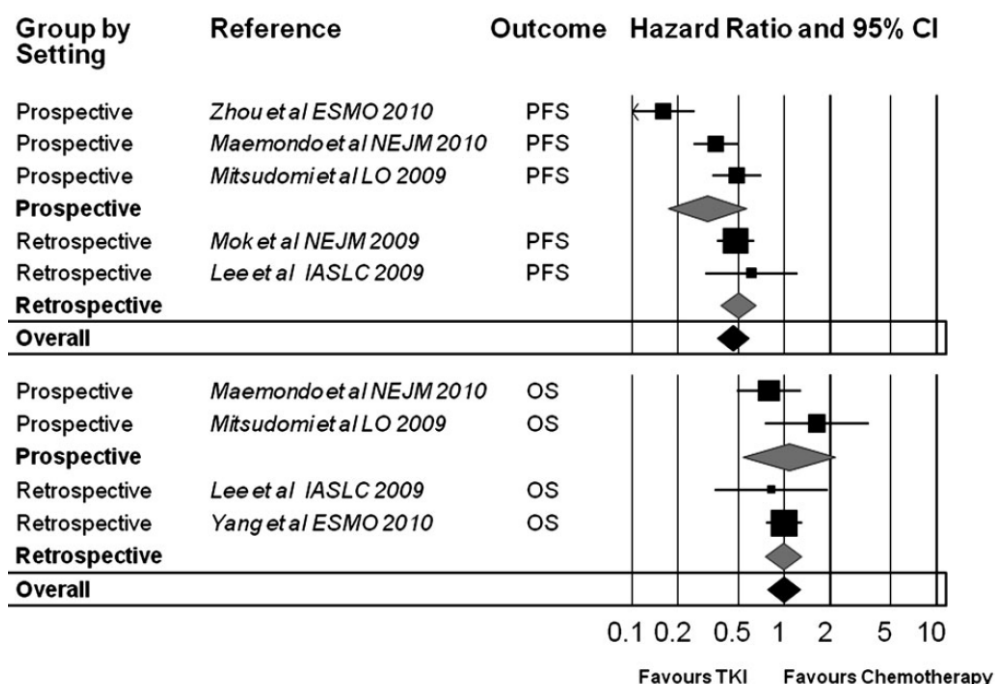
Twelve phase III RCTs that investigated EGFR-TKIs involving 1821 participants with EGFR mutation were included. For mutant patients, the weighted pooled ORR and 1-year PFS of EGFR-TKIs were significant superior to that of standard chemotherapy (ORR: 66.6% vs. 30.9%, OR 5.46, 95%CI 3.59 to 8.30, P,0.00001; 1-year PFS: 42.9% vs. 9.7%, OR 7.83, 95%CI 4.50 to 13.61; P,0.00001) through direct meta-analysis. In the network meta-analyses, no statistically significant differences in efficacy were found between these four TKIs with respect to all outcome measures. Trend analyses of rank probabilities revealed that the

	cumulative probabilities of being the most efficacious treatments were (ORR, 1-year PFS, 1-year OS, 2-year OS): erlotinib (51%, 38%, 14%, 19%), gefitinib (1%, 6%, 5%, 16%), afatinib (29%, 27%, 30%, 27%) and icotinib (19%, 29%, NA, NA), respectively. However, afatinib and erlotinib showed significant severer rash and diarrhea compared with gefitinib and icotinib. The current study indicated that erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib shared equivalent efficacy but presented different efficacy-toxicity pattern for EGFR-mutated patients. Erlotinib and afatinib revealed potentially better efficacy but significant higher toxicities compared with gefitinib and icotinib. 5. Hinweis der FBMed Icotinib ist in Deutschland für NSCLC nicht zugelassen. Seine Verwendung in der Netzwerkanalyse kann die Ergebnisse der anderen, in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe beeinflusst haben.
Bria E et al., 2011 [6]. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis	1. Fragestellung Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKI) are effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations (EGFR-M+). We conducted a literature-based meta-analysis to quantify the magnitude of benefit with upfront EGFR TKI in EGFR-M+ patients. Meta-regression and sensitivity analyses were also carried out to identify additional predictors of outcome and to assess the influence of trial design. 2. Methodik Population: advanced NSCLC, patients with known EGFRmutation status; subpopulation of patients carrying an activating EGFR mutation (exon-19 deletions or exon-21 point mutations, EGFR-M+ patients) in the first-line setting Intervention: gefitinib or erlotinib Komparator: first-line chemotherapy Endpunkte: primär: PFS and OS; sekundär: overall response rate (ORR, as reported by trialists) and grades 3–4 toxic effects, Suchzeitraum: bis 10/ 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (805) three trials prospectively enrolling EGFR-M+ patients and two retrospective analyses of EGFR-M+ patients Qualitätsbewertung der Studien: keine Angabe Heterogenitätsuntersuchungen: heterogeneity test was used (nicht spezifiziert) 3. Ergebnisdarstellung

Authors	Pts	Arms	Analysis in EGFR mutant patients	Female gender (%)	Nonsmokers (%)	Exon-19 mutation (%)
Mok et al. [10, 26]	132	Gefitinib	Retrospective	80.8	94.2	53.6
	129	CBDCA-P				
Lee et al. [9]	26	Gefitinib	Retrospective	42.3	100.0	NR
	16	DDP-GEM				
Maemondo et al. [12]	98	Gefitinib	Prospective	63.0	61.6	50.5
	100	CBDCA-P				
Mitsudomi et al. [11]	87	Gefitinib	Prospective	74.0	75.0	50.0
	88	DDP-D				
Zhou et al. [13]	82	Erlotinib	Prospective	59.0	70.5	53.0
	72	CBDCA-GEM				

Pts, patients; G, gefitinib; CBDCA, carboplatin; P, paclitaxel; DDP, cisplatin; GEM, gemcitabine; D, docetaxel; NR, not reported.

PFS/ OS



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In EGFR-M+ patients, first-line TKI increase both PFS and ORR by ~25%, while significantly decreasing toxicity. The role of additional predictive factors and the influence of trial design on the magnitude of the observed benefit warrant further investigation.

5. Hinweise der FBMed

Keine Angaben zur methodischen Bewertung der Primärstudien

Zhang J et al., 2012 [40].

Maintenance erlotinib improves clinical outcomes of

1. Fragestellung

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of erlotinib as maintenance therapy in patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) by evidence-based methodology.

2. Methodik

Population: patients with unresectable NSCLC at baseline levels

unresectable advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials

Intervention/ Komparator: maintenance therapy with vs. without erlotinib after the first-line chemotherapy
 Studies were excluded based on the following criteria; i) patients previously treated with targeted agents, ii) phase I clinical trial, iii) retrospective trial or iv) any review, comment or case report
Endpunkte: OS, PFS, ORR and adverse events (AEs)
Suchzeitraum: bis 06/2011
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (4372)
Qualitätsbewertung der Studien: durchgeführt (siehe unten: Ergebnisdarstellung)
Heterogenitätsuntersuchungen: chi Quadrat, I Quadrat

3. Ergebnisdarstellung

Table I. Characteristics of included studies.

Study	Design	n	Patients	Intervention	Outcomes
Herbst <i>et al</i> (21)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase III trial	1079	CT-naïve advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	GP concurrent with Erl or placebo and followed by Erl or placebo	OS, TTP, ORR, safety, duration of response
Gatzemeier <i>et al</i> (20)	Multi-center, randomized placebo-controlled, double-blind, phase III trial	1172	CT-naïve unresectable or recurrent or advanced (stage III or IV) NSCLC	PC concurrent with Erl or placebo and followed by Erl or placebo	OS, TTP, ORR, QOL, safety, duration of response
Mok <i>et al</i> (30)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase II trial	154	Previously untreated advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Sequential Erl or placebo and CT, followed by Erl or placebo	NPR, RR, OS, PFS, safety, duration of response
Cappuzzo <i>et al</i> (16)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase III trial	889	Unresectable or advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Maintenance Erl vs. placebo after 4 cycles of standard platinum-doublet CT	PFS, OS, safety, QOL
Perol <i>et al</i> (32)	Randomized, three group phase III trial	310	Stage IIIB or IV NSCLC	Maintenance Erl vs. Gem vs. observation after 4 cycles	PFS, OS, safety symptom control of GP
Kabbinavar <i>et al</i> (31)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb trial	768	Previously untreated recurrent or advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Maintenance Erl plus Bev vs. after 4 cycles of first-line CT combined Bev	PFS, OS, safety

NSCLC, non-small cell lung cancer; CT, chemotherapy; GP, gemcitabine + cisplatin; PC, paclitaxel + carboplatin; Erl, erlotinib; Bev, bevacizumab; Gem, gemcitabin; RR, response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; NPR, non-progression rate; QOL, quality of life.

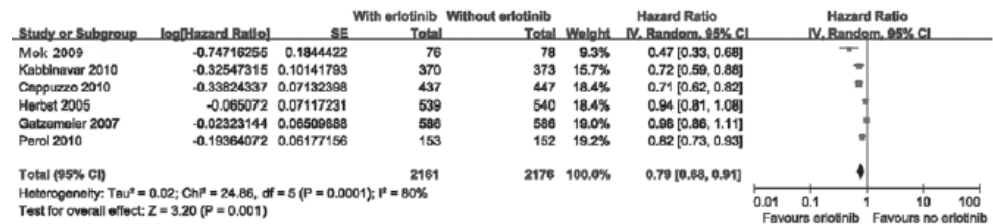
Table II. Quality of included studies.

Study	Truly random	Random allocation	Equivalence of baseline features	Eligibility criteria	Blinding assessment	Loss to follow-up	Intent to treat	Study quality
Herbst <i>et al</i> (21)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	High
Gatzemeier <i>et al</i> (20)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	High
Mok <i>et al</i> (30)	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	High
Cappuzzo <i>et al</i> (16)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	High
Perol <i>et al</i> (32)	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Fair
Kabbinavar <i>et al</i> (31)	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Yes	Fair

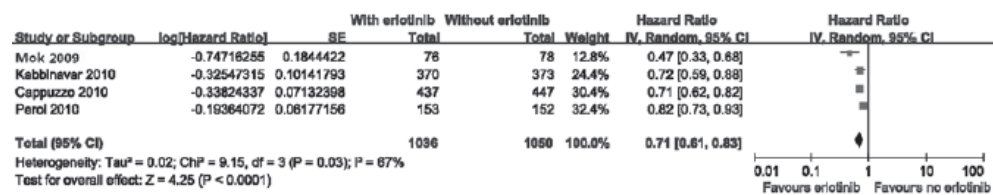
PFS

Comparative effect of progression-free survival of maintenance with erlotinib

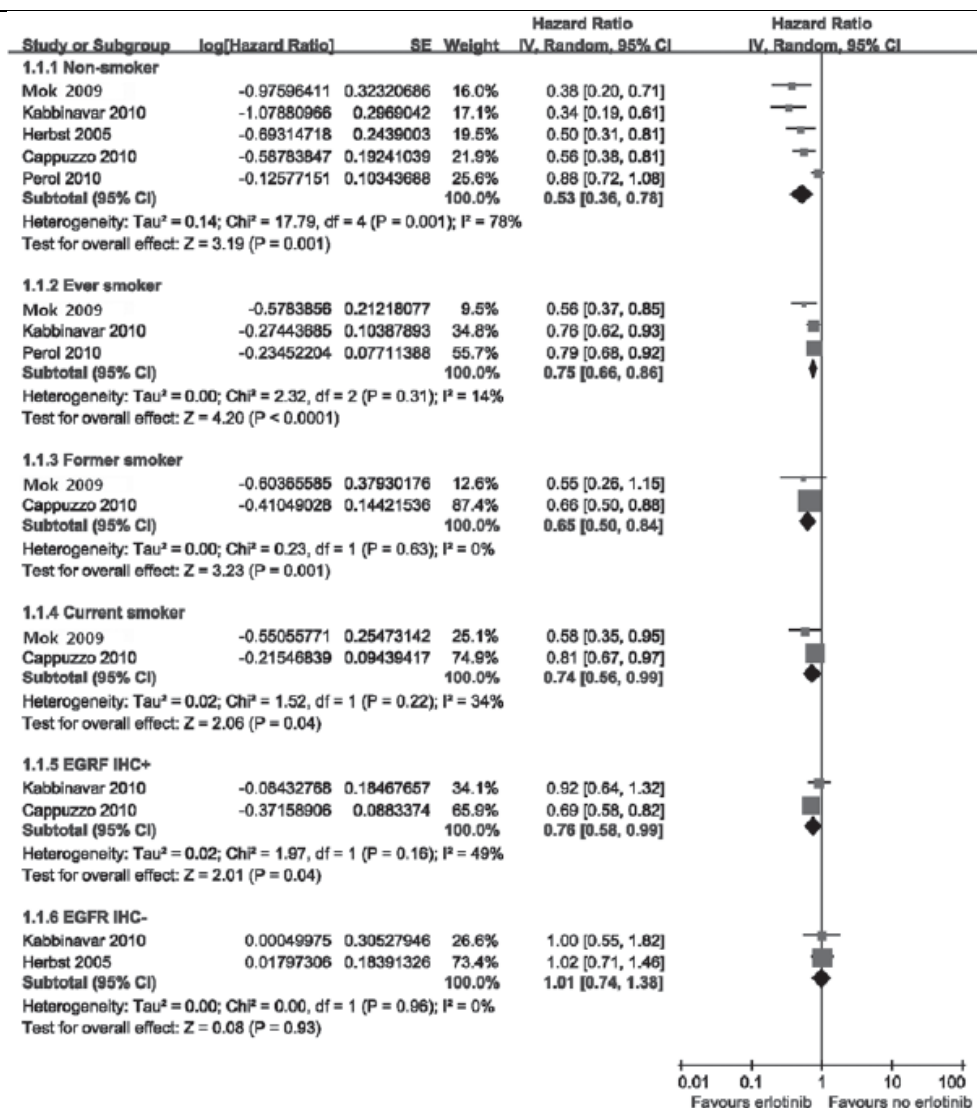
vs. control



Comparative effect of progression-free survival of maintenance with erlotinib vs. control after excluding the two studies using erlotinib concurrent with chemotherapy.

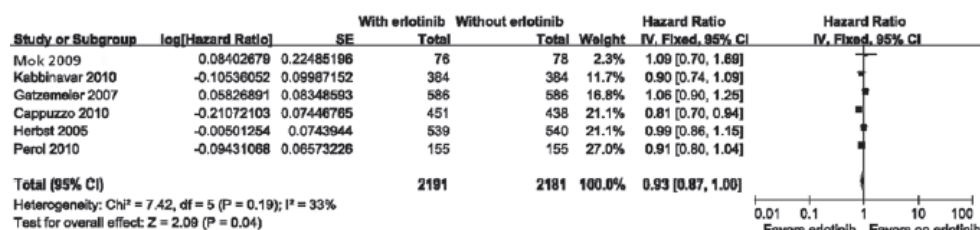


Subgroup analyses in progression-free survival of maintenance with erlotinib vs. control, stratified by EGFR status (positive, negative) and smoking history (current, former, ever, non-smokers).

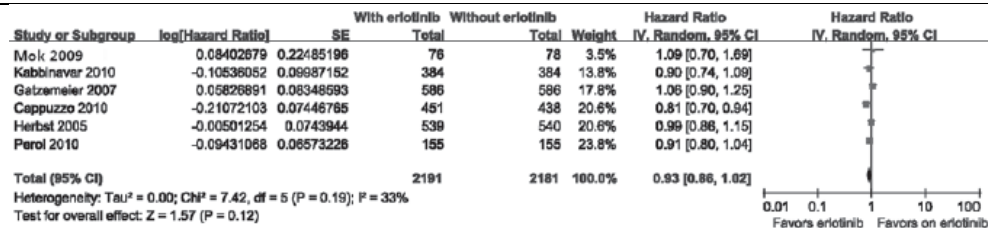


OS

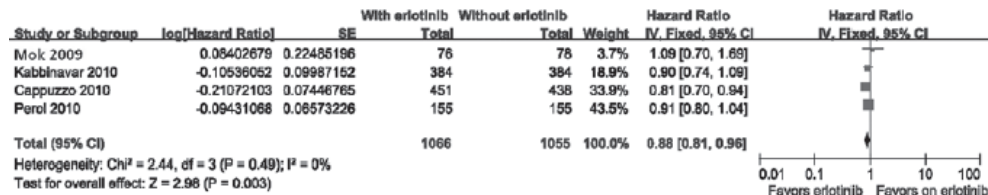
Comparative effect of overall survival of maintenance with erlotinib vs. control using fixed effects model.



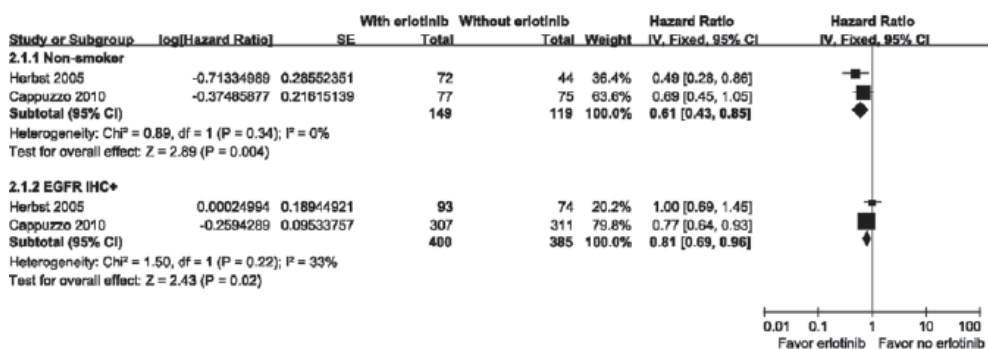
Comparative effect of overall survival of maintenance with erlotinib vs. control using random effects model.



Comparative effect of overall survival of maintenance with erlotinib vs. control after excluding the two studies using erlotinib concurrent with chemotherapy.



Subgroup analyses in overall survival of maintenance with erlotinib vs. control for non-smokers and the immunohistochemistry-positive (IHC+) patients.



IHC+, immunohistochemistry-positive; IHC-, immunohistochemistry-negative.

Qualitätsbewertung der Studien: Anhand von 7 Qualitätskriterien des NHS Center for Reviews and Dissemination (Randomisierung, Verblindung, Loss to follow-up, intention to treat etc.). Qualität wurde als mittel bis hoch eingestuft.

Gesamtpopulation

Ergebnisse zum PFS: The meta-analysis showed a longer PFS in patients who received erlotinib as maintenance therapy [random effects: $HR=0.79$ (95% $CI=0.68-0.91$); $P=0.001$; $NNT=5$], showing a high heterogeneity level [$\chi^2=24.86$, $df=5$ ($P=0.0001$); $I^2=80\%$].

Ergebnisse zum OS: The OS was slightly longer for patients who received erlotinib as maintenance therapy [fixed effect: $HR=0.93$ (95% $CI=0.87-1.00$); $P=0.04$; $NNT=15$] with moderate heterogeneity [$\chi^2=7.42$, $df=5$ ($P=0.19$);

$I^2=33\%$]. However, the random effects model indicated **no significant difference** [random effects: HR=0.93 (95% CI=0.86-1.02); P=0.12]. Nach Ausschluss der beiden Studien, in denen Erlotinib zusätzlich zu einer platinbasierten Chemotherapie verabreicht wurde, ergab sich ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben von [fixed effects: HR=0.88 (95% CI=0.81-0.96); P=0.003; NNT=8] ohne die zuvor beobachtete Heterogenität [$\chi^2=2.44$, df=3 (P=0.49); $I^2=0\%$].

Ergebnisse zur ORR: Es gab keinen signifikanten Unterschied in der ORR zwischen der Erlotinib und der Kontrollgruppe [random effects OR=1.39; (95% CI=1.00-1.94); p=0,05].

Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten: The group receiving erlotinib had a higher incidence of anemia [fixed effect: RR=1.36; (95% CI=1.06-1.75); P=0.02]. No difference was observed in patients with other hematological toxicities including neutropenia, thrombocytopenia and leukopenia. With regard to the non-hematological toxicities, patients receiving erlotinib experienced a significantly higher incidence of diarrhea, skin toxicity and renal impairment with a pooled HR of 5.10 [fixed effect: (95% CI=3.20-8.14); P<0.00001], 17.67 [fixed effect: (95% CI=9.22-33.86); P<0.00001] and 4.84 [fixed effect: (95% CI=2.09-11.18); P=0.0002], respectively. There was no significant difference in the incidence of treatment-related deaths [fixed effect: RR=1.51 (95% CI=0.73-3.12); P=0.27].

Limits: Due to limited data, we failed to perform pooled analyses of quality-of-life and cost-effectiveness, which are useful for doctors to determine whether the involved patients should receive maintenance therapy or a 'treatment holiday'. Subsequent therapy may affect the OS of patients, but this issue was not analyzed in the present study. In addition, the number of included studies is small with little difference in design and one study did not achieve the mature OS data.

Hinweise der FBMed

Keine Hinweise auf Publikationsbias (Egger test, p>0,05) Vier Studien wiesen eine hohe Qualität auf (6-7 Qualitätskriterien erfüllt) und zwei Studien eine moderate Qualität (4-5 Qualitätskriterien erfüllt)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Erlotinib produced significant clinical benefits with acceptable toxicity as a maintenance strategy in patients with unresectable NSCLC, particularly when sequentially administered with chemotherapy. However, more well-designed randomized control trials (RCTs) are required to identify patients that may derive greater benefits from maintenance with erlotinib, and whether the use of erlotinib as maintenance therapy is more efficient than second-line treatment should also be investigated.

Wang F et al, 2012 [38].

Gefitinib

Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naïve Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer:

A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials

1. Fragestellung

To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer, we carried out a meta-analysis of randomized controlled trials.

2. Methodik

Population: advanced NSCLC, patients with known EGFRmutation status

Intervention: gefitinib therapy as first-line treatment

Komparator: conventional therapy

Endpunkte: PFS, OS

Suchzeitraum: bis 01/2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt): 7 (4656)

Qualitätsbewertung der Studien: criterions: (1) generation of allocation concealment, (2) description of drop-outs, (3) masking of randomisation, intervention, outcome assessment, (4) intention-to-treat analyses, (5) final analysis reported. Each criterion was rated as yes, no or unclear.

Heterogenitätsuntersuchungen: I²

3. Ergebnisdarstellung

Characteristics of included studies

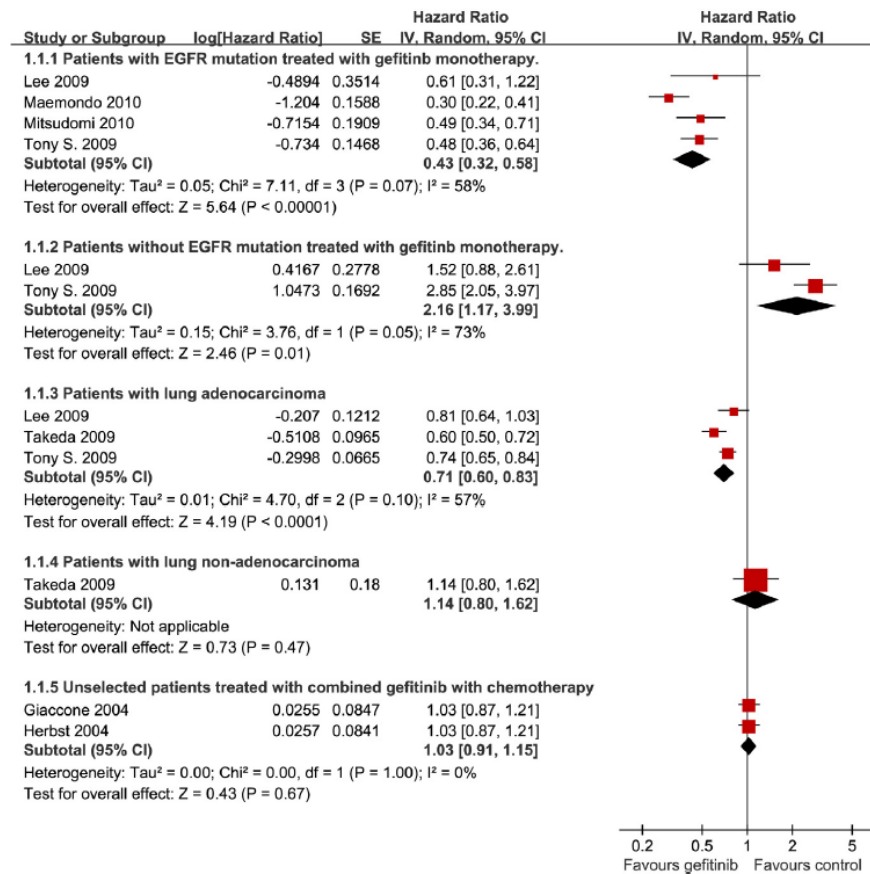
References	n	Gender (%)		Age (year)	Therapy regimen	Patient selection*	Publication status	Follow-up period	Ethnicity
		Male	Female						
Gefitinib monotherapy versus platinum-doublet chemotherapy									
[14]	E	115	36.8	63.2	63.9 ± 7.7	G	Yes	Published	527 days
	C	115	36.0	64.0	62.6 ± 8.9	PC ≥ 3 cycles			
[11]	E	86	31.4	68.6	64 (34–74)	G	Yes	Published	81 days
	C	86	30.2	69.8	64 (41–75)	CD × (3–6) cycles			
[16]	E	609	20.5	79.5	57 (24–84)	G	Yes	Published	5.6 months
	C	608	20.9	79.1	57 (25–84)	PC × 6 cycles			
[15]	E	159	—	—	—	G	Yes	Abstract	—
	C	150	—	—	—	GC × 9 cycles			
Gefitinib combined with systemic chemotherapy									
[10]	E ₁	365	72.1	27.9	61 (31–85)	(GC + G) × 6 cycles, then G	No	Published	15.9 months
	E ₂	365	76.7	23.3	59 (34–83)	(GC + G) × 6 cycles, then G			
[9]	C	363	72.2	27.8	61 (33–81)	GC × 6 cycles	No	Published	>12 months
	E ₁	347	59.9	40.1	62 (26–82)	(PC + G) × 6 cycles, then G			
	E ₂	345	57.7	42.3	61 (27–86)	(PC + G) × 6 cycles, then G			
	C	345	61.4	38.6	63 (31–85)	PC × 6 cycles			
Gefitinib sequential therapy after chemotherapy									
[13]	E	300	64.0	36.0	62 (25–74)	PD × 3 cycles, then G	No	Published	2 years
	C	298	64.1	35.5	63 (35–74)	PD × 6 cycles			

G, continued gefitinib; PC, paclitaxel carboplatin; CD, cisplatin docetaxel; GC, gemcitabine cisplatin; PD, continued platinum-doublet chemotherapy.

* Patients were selected molecularly or clinically.

† Most patients.

PFS



OS

	Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio	IV, Random, 95% CI			
1.2.1 Patients with EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.											
	Lee 2009	-0.1948	0.433	8.9%	0.82	[0.35, 1.92]					
	Maemondo 2010	-0.1902	0.1873	47.4%	0.83	[0.57, 1.19]					
	Mitsudomi 2010	0.4935	0.3992	10.4%	1.64	[0.75, 3.58]					
	Tony S. 2009	-0.2485	0.2233	33.3%	0.78	[0.50, 1.21]					
	Subtotal (95% CI)			100.0%	0.87	[0.68, 1.12]					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.84, df = 3 (P = 0.42); I ² = 0%											
Test for overall effect: Z = 1.08 (P = 0.28)											
1.2.2 Patients without EGFR mutation treated with gefitinib monotherapy.											
	Lee 2009	0.1815	0.3793	23.1%	1.20	[0.57, 2.52]					
	Tony S. 2009	0.3221	0.2081	76.9%	1.38	[0.92, 2.08]					
	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.34	[0.93, 1.91]					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.11, df = 1 (P = 0.75); I ² = 0%											
Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)											
1.2.3 Patients with lung adenocarcinoma											
	Herbst 2004	-0.0834	0.0854	35.5%	0.92	[0.78, 1.09]					
	Lee 2009	0.003	0.149	11.7%	1.00	[0.75, 1.34]					
	Takeda 2009	-0.2357	0.1047	23.6%	0.79	[0.64, 0.97]					
	Tony S. 2009	-0.0943	0.0943	29.1%	0.91	[0.76, 1.09]					
	Subtotal (95% CI)			100.0%	0.89	[0.81, 0.99]					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 2.14, df = 3 (P = 0.54); I ² = 0%											
Test for overall effect: Z = 2.21 (P = 0.03)											
1.2.4 Patients with lung non-adenocarcinoma											
	Takeda 2009	0.2151	0.19	100.0%	1.24	[0.85, 1.80]					
	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.24	[0.85, 1.80]					
Heterogeneity: Not applicable											
Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)											
1.2.5 Unselected patients treated with combined gefitinib with chemotherapy											
	Giaccone 2004	0.0585	0.0785	50.2%	1.06	[0.91, 1.24]					
	Herbst 2004	0.037	0.0788	49.8%	1.04	[0.89, 1.21]					
	Subtotal (95% CI)			100.0%	1.05	[0.94, 1.17]					
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.04, df = 1 (P = 0.85); I ² = 0%											
Test for overall effect: Z = 0.86 (P = 0.39)											
							0.2	0.5	1	2	5
							Favours gefitinib Favours control				

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, first-line treatment with gefitinib conferred prolonged progression-free survival than treatment with systemic chemotherapy in a molecularly or histologically defined population of patients with non-small cell lung cancer, and improved survival in the subgroup of patients with lung adenocarcinoma.

Petrelli F et al., 2012 [30]. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 13 Randomized Trials	1. Fragestellung Advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring activating mutations of epidermal growth factor receptor (EGFR) are particularly sensitive to tyrosine kinase inhibitors (TKIs), namely erlotinib and gefitinib. The purpose of this metaanalysis was to evaluate the benefit of EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLCs. 2. Methodik Population: previously untreated or pretreated patients with advanced/ metastatic NSCLC; subpopulation of patients carrying an activating <i>EGFR</i> mutation (mainly exon 19 deletions or exon 21 point mutations) Intervention: gefitinib or erlotinib (either in the first-line setting or in subsequent treatment settings) Komparator: chemotherapy, placebo, or best supportive care Endpunkte: primär: objective response rate, PFS, and OS Suchzeitraum: bis 08/2011
--	--

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 (10433)

- N=8 first line
- N=1 maintenance
- N=4 second line

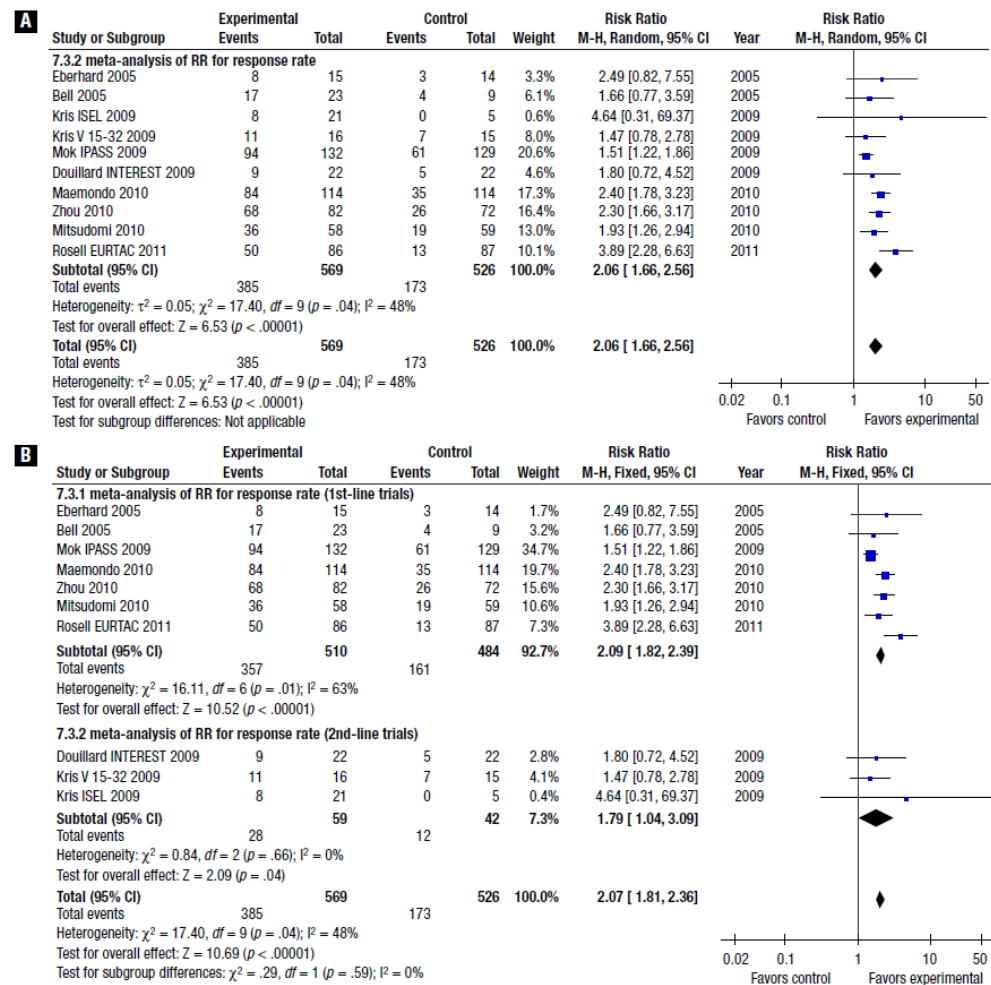
Qualitätsbewertung der Studien: keine Angaben

Heterogenitätsuntersuchungen: I^2 statistic

3. Ergebnisdarstellung

Studiencharakteristika vgl. Anlage

ORR (all trials and treatment line)



PFS (all trials)

	<table><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Log[Hazard Ratio]</th><th>SE</th><th>Weight</th><th>Hazard Ratio IV, Random, 95% CI</th><th>Year</th><th>Hazard Ratio Stage IV, Random, 95% CI</th></tr><tr><td colspan="7">7.2.1 meta-analysis of HR for PFS</td></tr><tr><td>Bell 2005</td><td>-0.916</td><td>0.288</td><td>11.9%</td><td>0.40 [0.23, 0.70]</td><td>2005</td><td rowspan="9"></td></tr><tr><td>Mok 2009</td><td>-0.734</td><td>0.147</td><td>16.2%</td><td>0.48 [0.36, 0.64]</td><td>2009</td></tr><tr><td>Cappuzzo 2010</td><td>-2.303</td><td>0.468</td><td>7.5%</td><td>0.10 [0.04, 0.25]</td><td>2010</td></tr><tr><td>Maemondo 2010</td><td>-1.204</td><td>0.159</td><td>15.9%</td><td>0.30 [0.22, 0.41]</td><td>2010</td></tr><tr><td>Zhou 2010</td><td>-1.833</td><td>0.244</td><td>13.2%</td><td>0.16 [0.10, 0.26]</td><td>2010</td></tr><tr><td>Douillard 2010</td><td>-1.833</td><td>0.582</td><td>5.6%</td><td>0.16 [0.05, 0.50]</td><td>2010</td></tr><tr><td>Mitsudomi 2010</td><td>-0.715</td><td>0.191</td><td>14.9%</td><td>0.49 [0.34, 0.71]</td><td>2010</td></tr><tr><td>Rosell EORTAC 2011</td><td>-0.994</td><td>0.196</td><td>14.7%</td><td>0.37 [0.25, 0.54]</td><td>2011</td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>100.0%</td><td>0.30 [0.22, 0.42]</td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 28.21$, $df = 7$ ($P = 0.0002$); $I^2 = 75\%$</td></tr><tr><td colspan="6">Test for overall effect: $Z = 7.19$ ($P < 0.0001$)</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td></td><td>100.0%</td><td>0.30 [0.22, 0.42]</td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 28.21$, $df = 7$ ($P = 0.0002$); $I^2 = 75\%$</td></tr><tr><td colspan="6">Test for overall effect: $Z = 7.19$ ($P < 0.0001$)</td></tr><tr><td colspan="6">Test for subgroup differences: Not applicable</td></tr></table>	Study or Subgroup	Log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Hazard Ratio Stage IV, Random, 95% CI	7.2.1 meta-analysis of HR for PFS							Bell 2005	-0.916	0.288	11.9%	0.40 [0.23, 0.70]	2005		Mok 2009	-0.734	0.147	16.2%	0.48 [0.36, 0.64]	2009	Cappuzzo 2010	-2.303	0.468	7.5%	0.10 [0.04, 0.25]	2010	Maemondo 2010	-1.204	0.159	15.9%	0.30 [0.22, 0.41]	2010	Zhou 2010	-1.833	0.244	13.2%	0.16 [0.10, 0.26]	2010	Douillard 2010	-1.833	0.582	5.6%	0.16 [0.05, 0.50]	2010	Mitsudomi 2010	-0.715	0.191	14.9%	0.49 [0.34, 0.71]	2010	Rosell EORTAC 2011	-0.994	0.196	14.7%	0.37 [0.25, 0.54]	2011	Subtotal (95% CI)			100.0%	0.30 [0.22, 0.42]		Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 28.21$, $df = 7$ ($P = 0.0002$); $I^2 = 75\%$						Test for overall effect: $Z = 7.19$ ($P < 0.0001$)						Total (95% CI)			100.0%	0.30 [0.22, 0.42]		Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 28.21$, $df = 7$ ($P = 0.0002$); $I^2 = 75\%$						Test for overall effect: $Z = 7.19$ ($P < 0.0001$)						Test for subgroup differences: Not applicable					
Study or Subgroup	Log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Hazard Ratio Stage IV, Random, 95% CI																																																																																																				
7.2.1 meta-analysis of HR for PFS																																																																																																										
Bell 2005	-0.916	0.288	11.9%	0.40 [0.23, 0.70]	2005																																																																																																					
Mok 2009	-0.734	0.147	16.2%	0.48 [0.36, 0.64]	2009																																																																																																					
Cappuzzo 2010	-2.303	0.468	7.5%	0.10 [0.04, 0.25]	2010																																																																																																					
Maemondo 2010	-1.204	0.159	15.9%	0.30 [0.22, 0.41]	2010																																																																																																					
Zhou 2010	-1.833	0.244	13.2%	0.16 [0.10, 0.26]	2010																																																																																																					
Douillard 2010	-1.833	0.582	5.6%	0.16 [0.05, 0.50]	2010																																																																																																					
Mitsudomi 2010	-0.715	0.191	14.9%	0.49 [0.34, 0.71]	2010																																																																																																					
Rosell EORTAC 2011	-0.994	0.196	14.7%	0.37 [0.25, 0.54]	2011																																																																																																					
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.30 [0.22, 0.42]																																																																																																						
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 28.21$, $df = 7$ ($P = 0.0002$); $I^2 = 75\%$																																																																																																										
Test for overall effect: $Z = 7.19$ ($P < 0.0001$)																																																																																																										
Total (95% CI)			100.0%	0.30 [0.22, 0.42]																																																																																																						
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 28.21$, $df = 7$ ($P = 0.0002$); $I^2 = 75\%$																																																																																																										
Test for overall effect: $Z = 7.19$ ($P < 0.0001$)																																																																																																										
Test for subgroup differences: Not applicable																																																																																																										
	OS <table><tr><th>Study or Subgroup</th><th>Log[Hazard Ratio]</th><th>SE</th><th>Weight</th><th>Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI</th><th>Year</th><th>Hazard Ratio Stage IV, Fixed, 95% CI</th></tr><tr><td colspan="7">7.1.2 meta-analysis of HR for OS</td></tr><tr><td>Tsao 2005</td><td>-0.261</td><td>0.337</td><td>12.2%</td><td>0.77 [0.40, 1.49]</td><td>2005</td><td rowspan="5"></td></tr><tr><td>Bell 2005</td><td>0.571</td><td>0.644</td><td>3.3%</td><td>1.77 [0.50, 6.25]</td><td>2005</td></tr><tr><td>Cappuzzo 2010</td><td>-0.186</td><td>0.455</td><td>6.7%</td><td>0.83 [0.34, 2.03]</td><td>2010</td></tr><tr><td>Douillard 2010</td><td>-0.186</td><td>0.358</td><td>10.8%</td><td>0.83 [0.41, 1.67]</td><td>2010</td></tr><tr><td>Yang IPASS 2010</td><td>0.002</td><td>0.144</td><td>66.9%</td><td>1.00 [0.76, 1.33]</td><td>2010</td></tr><tr><td>Subtotal (95% CI)</td><td></td><td></td><td>100.0%</td><td>0.96 [0.76, 1.21]</td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Heterogeneity: $\chi^2 = 1.68$, $df = 4$ ($P = 0.79$); $I^2 = 0\%$</td></tr><tr><td colspan="6">Test for overall effect: $Z = 0.37$ ($P = 0.71$)</td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td></td><td>100.0%</td><td>0.96 [0.76, 1.21]</td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Heterogeneity: $\chi^2 = 1.68$, $df = 4$ ($P = 0.79$); $I^2 = 0\%$</td></tr><tr><td colspan="6">Test for overall effect: $Z = 0.37$ ($P = 0.71$)</td></tr><tr><td colspan="6">Test for subgroup differences: Not applicable</td></tr></table>	Study or Subgroup	Log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI	Year	Hazard Ratio Stage IV, Fixed, 95% CI	7.1.2 meta-analysis of HR for OS							Tsao 2005	-0.261	0.337	12.2%	0.77 [0.40, 1.49]	2005		Bell 2005	0.571	0.644	3.3%	1.77 [0.50, 6.25]	2005	Cappuzzo 2010	-0.186	0.455	6.7%	0.83 [0.34, 2.03]	2010	Douillard 2010	-0.186	0.358	10.8%	0.83 [0.41, 1.67]	2010	Yang IPASS 2010	0.002	0.144	66.9%	1.00 [0.76, 1.33]	2010	Subtotal (95% CI)			100.0%	0.96 [0.76, 1.21]		Heterogeneity: $\chi^2 = 1.68$, $df = 4$ ($P = 0.79$); $I^2 = 0\%$						Test for overall effect: $Z = 0.37$ ($P = 0.71$)						Total (95% CI)			100.0%	0.96 [0.76, 1.21]		Heterogeneity: $\chi^2 = 1.68$, $df = 4$ ($P = 0.79$); $I^2 = 0\%$						Test for overall effect: $Z = 0.37$ ($P = 0.71$)						Test for subgroup differences: Not applicable																							
Study or Subgroup	Log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI	Year	Hazard Ratio Stage IV, Fixed, 95% CI																																																																																																				
7.1.2 meta-analysis of HR for OS																																																																																																										
Tsao 2005	-0.261	0.337	12.2%	0.77 [0.40, 1.49]	2005																																																																																																					
Bell 2005	0.571	0.644	3.3%	1.77 [0.50, 6.25]	2005																																																																																																					
Cappuzzo 2010	-0.186	0.455	6.7%	0.83 [0.34, 2.03]	2010																																																																																																					
Douillard 2010	-0.186	0.358	10.8%	0.83 [0.41, 1.67]	2010																																																																																																					
Yang IPASS 2010	0.002	0.144	66.9%	1.00 [0.76, 1.33]	2010																																																																																																					
Subtotal (95% CI)			100.0%	0.96 [0.76, 1.21]																																																																																																						
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.68$, $df = 4$ ($P = 0.79$); $I^2 = 0\%$																																																																																																										
Test for overall effect: $Z = 0.37$ ($P = 0.71$)																																																																																																										
Total (95% CI)			100.0%	0.96 [0.76, 1.21]																																																																																																						
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.68$, $df = 4$ ($P = 0.79$); $I^2 = 0\%$																																																																																																										
Test for overall effect: $Z = 0.37$ ($P = 0.71$)																																																																																																										
Test for subgroup differences: Not applicable																																																																																																										
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In conclusion, NSCLCs harboring <i>EGFR</i> mutations derive greater benefit from erlotinib or gefitinib than from chemotherapy, either in first-line or subsequent lines of therapy. These agents double the chance of an objective response and reduce the risk of progression by about 70% but do not increase OS. These results are likely to be influenced by crossover treatments that formally abrogate any survival gain. The paradigm of up-front treatment in this setting has to be shifted from platinum-based chemotherapy to molecular targeted therapies. All patients affected by NSCLC with <i>EGFR</i> mutation– positive analysis in fact should be offered the opportunity to be treated with an EGFR TKI (according to the labeled indications) during the natural course of the disease. 5. Hinweise der FBMed Keine Angaben zur methodischen Bewertung der Primärstudien																																																																																																									
OuYang P-Y et al., 2013 [28]. Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line	1. Fragestellung Controversy continues regarding the role of the addition of EGFR–TKIs in patients receiving chemotherapy. Therefore, we conducted this meta-analysis to comprehensively estimate the treatment effect of the combined regimen on PFS and overall survival (OS) based on characteristics of patients. 2. Methodik																																																																																																									

Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis	Population: advanced NSCLC, Intervention: EGFR-TKI monotherapy Komparator: EGFR-TKI and chemotherapy Endpunkte: OS, PFS Suchzeitraum: k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Heterogenitätsuntersuchungen: square test and I^2 3. Ergebnisdarstellung Overall, these studies were of high quality – blinding, showing randomization procedure, conducting estimation of sample size, mostly reporting dropout and following the principle of intention-to-treat analysis
--	---

OS

Effect of the Combined Regimen on PFS and OS in Selected Patients by EGFR-Mutation Status Survival data of EGFR-mutation positive patients was only available in the FASTACT-II [14], INTACT 1 and 2 [17], TALENT [9], TRIBUTE [18] and CALGB30406 [12]. Estimates of PFS and OS in

Table 1. Baseline characteristics of the included trials in the meta-analysis.

Trials(year)	TKIs	chemotherapy (dose*cycles)	Patients analyzed	Median age (range)	Female	Race (% Asian)	Never/light smoker	EGFR mutation positive
FASTACT(2009) [13]	E [†]	DDP(75 mg/m ² ,d1)/CBP(AUC = 5,d1)+GEM1250(mg/m ² ,d1,8),q4w*6	76vs78	57.5(33–79) vs57.0(27–79)	22vs24	93vs95	24vs28	2vs5
FASTACT-II (2013) [14]	E [†]	DDP(75 mg/m ² ,d1)/CBP(AUC = 5,d1)+GEM1250(mg/m ² ,d1,8),q4w*6	226vs225	59.0(31–96)vs57.3(37–88)	94vs85	100vs100	112vs107	49vs48
INTACT 1(2004) [7] [17]	G [‡]	DDP(80 mg/m ² ,d1)+GEM(1250 mg/m ² ,d1,8),q3w*6	365vs363	59(34–83)vs61(33–81)	85vs101	1.6vs0.8	NA	23vs9 [§]
INTACT 2(2004) [8] [17]	G [‡]	CBP(AUC = 6)+TAX(225 mg/m ² ,q3w*6	345vs345	61(27–86)vs63(31–85)	146vs133	NA	NA	
TALENT(2007) [9]	E	DDP(80 mg/m ² ,d1)+GEM(1250 mg/m ² ,d1,8),q3w*6	580vs579	61(26–82)vs60(28–84)	125vs142	3vs4	8vs10	NA
TRIBUTE(2005) [10] [18]	E	CBP(AUC = 6)+TAX(200 mg/m ² ,q3w*6	539vs540	63(24–84)vs63(26–84)	217vs207	3.9vs2.4	72vs44	15vs14
CALGB30406(2012) [12]	E	CBP(AUC = 6)+TAX(200 mg/m ² ,q3w*6	100vs81	60(34–81)vs58(32–78)	58vs49	8vs6	100vs81	33vs33
Hirsch et al.2011 [11]	E	CBP(AUC = 6)+TAX(200 mg/m ² ,q3w*4	71vs72	NA	31vs44	6vs12	NA	6vs9

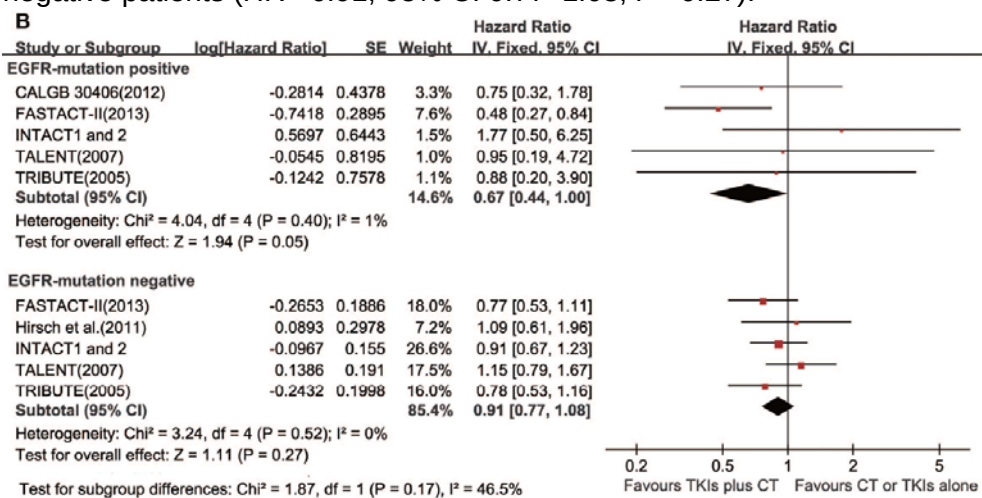
Note: TKIs = tyrosine kinase inhibitors, PS = performance status, E = erlotinib, G = gefitinib, DDP = cisplatin, CBP = carboplatin, AUC = area under the curve, GEM = gemcitabine, q4w = every four weeks, vs = the combined regimen versus chemotherapy or TKIs monotherapy, NA = not available, TAX = paclitaxel.

[†]Sequential administration of erlotinib following gemcitabine/platinum chemotherapy, rather than concurrent administration as the other trials.

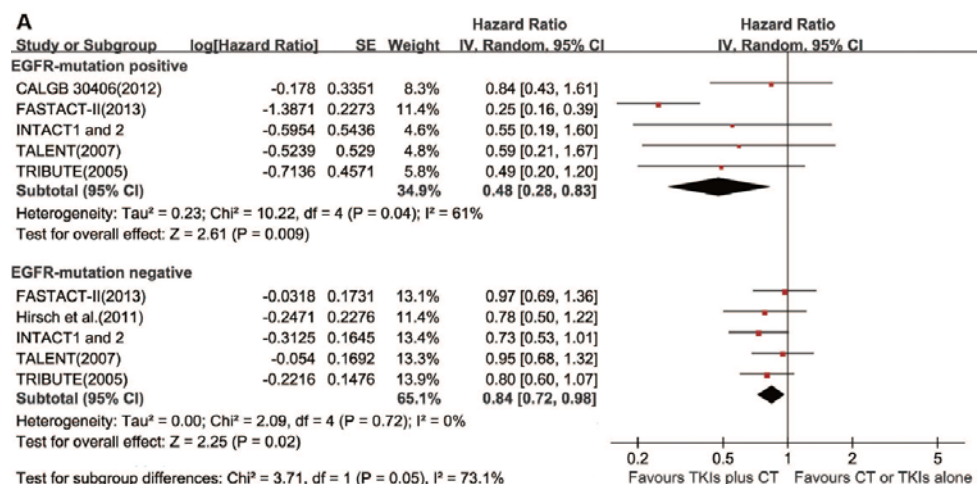
[‡]Only included patients treated with gefitinib 250 mg/d.

[§]Data from trials INTACT 1 and 2 together.

EGFR-mutation negative patients could only be calculated in the FASTACT-II [14], INTACT 1 and 2 [17], TALENT [9], TRIBUTE [18] and trial by Hirsch et al [11]. In the EGFR-mutation positive cohort, the combined regimen was superior over chemotherapy or TKIs monotherapy with a significant improvement in PFS (HR= 0.48, 95% CI 0.28–0.83, P = 0.009; Figure 3a). Interestingly, the combined regimen also showed significant PFS benefit in the EGFR-mutation negative cohort, compared with chemotherapy or TKIs monotherapy (HR =0.84, 95% CI 0.72–0.98, P = 0.02; Figure 3a). Certainly, the magnitude of PFS improvement resulted from the combined regimen in the EGFR-mutation positive cohort was marginally larger than that in the EGFR-mutation negative cohort (P = 0.05). In terms of OS, the combined regimen marginally enhanced OS of EGFR-mutation positive patients (HR =0.67, 95% CI 0.44–1.00, P = 0.05), but not EGFR-mutation negative patients (HR =0.91, 95% CI 0.77–1.08, P =0.27).



PFS



	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Unfortunately, the combined regimen had no significant impact on overall survival, irrespective of ethnicity, dose schedules or EGFR-mutation status. Severe anorexia (RR = 2.01, 95% CI 1.11–3.63; P = 0.02) and diarrhea (RR = 2.70, 95% CI 1.94–3.76; P<0.001) were more frequent in the combined regimen arm. This strategy of combining EGFR–TKIs and chemotherapy deserved to be considered in the future, although it is not approved for advanced NSCLC at the moment.																																													
Ku GY et al., 2011 [18]. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of phase III trials	1. Fragestellung Here, we perform a meta-analysis of the most updated results of these studies to better quantify the toxicities and clinical benefits of gefitinib over chemotherapy. 2. Methodik Population: advanced NSCLC, patients with known EGFRmutation status Intervention: Gefitinib Komparator: Chemotherapie Endpunkte: nicht präspezifiziert Suchzeitraum: k.A. Anzahl eingeschlossene Studien/Ptienten (Gesamt): 4 (ca. Gefitinib 969 / Chemotherapie 960) Qualitätsbewertung der Studien: k.A. Heterogenitätsuntersuchungen: k.A. 3. Ergebnisdarstellung – Qualitatives Review Patient demographics. <table><tr><th>Characteristic</th><th>Gefitinib (n = 809)*</th><th>Chemotherapy (n = 808)*</th></tr><tr><td>Sex</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Male</td><td>194 (24%)</td><td>194 (24%)</td></tr><tr><td>Female</td><td>615 (76%)</td><td>614 (76%)</td></tr><tr><td>Smoking history</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Never</td><td>707 (87%)</td><td>692 (86%)</td></tr><tr><td>Former/current</td><td>102 (13%)</td><td>116 (14%)</td></tr><tr><td>ECOG/WHO performance status</td><td></td><td></td></tr><tr><td>0</td><td>267 (33%)</td><td>270 (33%)</td></tr><tr><td>1</td><td>480 (59%)</td><td>471 (58%)</td></tr><tr><td>2</td><td>62 (8%)</td><td>67 (8%)</td></tr><tr><td>Stage</td><td></td><td></td></tr><tr><td>IIIB</td><td>175 (22%)</td><td>174 (22%)</td></tr><tr><td>IV/recurrent</td><td>634 (78%)</td><td>633 (78%)</td></tr><tr><td>Unknown</td><td>0</td><td>1 (0%)</td></tr></table> ECOG/WHO, Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization. * Complete demographic data are available only for the North-East Japan, West Japan and IPASS studies. 3.2. EGFR mutations Both the North-East Japan and West Japan studies mandated the presence of an activating EGFR mutation prior to study entry. The IPASS and first-SIGNAL studies selected light- or neversmokers (≤10 pack-years) with	Characteristic	Gefitinib (n = 809)*	Chemotherapy (n = 808)*	Sex			Male	194 (24%)	194 (24%)	Female	615 (76%)	614 (76%)	Smoking history			Never	707 (87%)	692 (86%)	Former/current	102 (13%)	116 (14%)	ECOG/WHO performance status			0	267 (33%)	270 (33%)	1	480 (59%)	471 (58%)	2	62 (8%)	67 (8%)	Stage			IIIB	175 (22%)	174 (22%)	IV/recurrent	634 (78%)	633 (78%)	Unknown	0	1 (0%)
Characteristic	Gefitinib (n = 809)*	Chemotherapy (n = 808)*																																												
Sex																																														
Male	194 (24%)	194 (24%)																																												
Female	615 (76%)	614 (76%)																																												
Smoking history																																														
Never	707 (87%)	692 (86%)																																												
Former/current	102 (13%)	116 (14%)																																												
ECOG/WHO performance status																																														
0	267 (33%)	270 (33%)																																												
1	480 (59%)	471 (58%)																																												
2	62 (8%)	67 (8%)																																												
Stage																																														
IIIB	175 (22%)	174 (22%)																																												
IV/recurrent	634 (78%)	633 (78%)																																												
Unknown	0	1 (0%)																																												

adenocarcinoma histology and subsequently analyzed available tumor tissue from consenting patients for EGFR mutations. The IPASS study recruited in East and South-east Asia (but not Korea) while the first-SIGNAL study exclusively enrolled Korean patients. In the IPASS study, analysis was performed on 36% of patients; of these patients, 57% were found to have activating EGFR mutations. In the first-SIGNAL study, 31% of patients had analyzable tumors; activating mutations were found in 44%. From the four studies, data on specific activating EGFR mutations are available for 650 patients. Fifty-three percent were deletions in exon 19, 45% were the L858R mutation in exon 21 and 4% were other mutations (some tumor samples had multiple mutations). Of note, 11 of 437 samples (2.5%) analyzed in the IPASS study were found to contain the exon 20 T790M mutation, which is known to confer resistance to EGFR TKIs.

3.3. Toxicities

Toxicities reported on these trials are consistent with the known toxicities of gefitinib and the respective chemotherapy regimens. Representative toxicities include fatigue, which was significantly more common in the chemotherapy arms. In the North-East Japan, West Japan and IPASS studies, the cumulative incidence of fatigue of any grade in the gefitinib arms was 18% (148 of 808) vs. 46% (363 of 790) in the chemotherapy arms (odds ratio 0.24, $p < 10^{-15}$). Nausea was also more common in the chemotherapy arms of the North-East Japan and IPASS trials, where 51% (344 of 677) of the patients experienced any grade nausea vs. 17% (116 of 694) in the gefitinib arms (odds ratio 0.19, $p < 10^{-15}$). Patients receiving chemotherapy also experienced significantly more myelosuppression. As an example, the incidence of all-grade and grade ≥ 3 neutropenia was much less common in the gefitinib arms (7% vs. 84% and 3% vs. 69%, respectively). Across the studies, the odds ratio for grade ≥ 3 neutropenia for gefitinib vs. chemotherapy was 0.01 ($p < 10^{-15}$). On the other hand, rash and diarrhea were more common in the gefitinib arms. Sixty-nine percent (557 of 808) of patients in the gefitinib arms experienced any-grade rash vs. 21% (164 of 790) of patients in the chemotherapy arms (odds ratio 8.19, $p < 10^{-15}$). There was a similarly increased incidence of grade ≥ 3 rash for the gefitinib arms (3% vs. 1% odds ratio 3.39, $p = 0.003$). Any-grade diarrhea occurred in 46% (369 of 808) of the gefitinib-treated patients vs. 22% (170 of 790) of patients who received chemotherapy (odds ratio 3.15, $p < 10^{-15}$); grade ≥ 3 diarrhea was also more common (3% vs. 1%, odds ratio 3.12, $p = 0.006$). Pneumonitis, a rare but serious toxicity associated with gefitinib, was reported in the North-East Japan study in 5% (6 of 114) of gefitinib-treated patients vs. 0 of 113 patients in the chemotherapy arm (odds ratio ∞ , $p = 0.03$). In the IPASS study, interstitial lung disease events (which included pneumonitis) occurred in 2.6% of gefitinib treated patients vs. 1.4% of those who received chemotherapy (odds ratio 1.97, $p = 0.15$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis confirms the results of each individual study and narrows

	the confidence intervals of these results. In patients with known EGFR mutations or whose tumors are likely to harbor a mutation, upfront gefitinib or chemotherapy are associated with similar OS. Gefitinib is associated with less fatigue, myelosuppression and nausea than chemotherapy (but produces more skin rash, diarrhea and pneumonitis). Patients receiving gefitinib have improved quality-of-life compared to those receiving chemotherapy, making it an appropriate first-line choice. 5. Hinweis der FBMed Dieses Review wurde trotz methodischer Mängel eingeschlossen, weil es die Mutation T790M thematisiert. Die methodischen Mängel sind: • Vermischung zwischen Methoden und Ergebnissen, • fehlende Angabe zum Suchzeitraum • fehlende Studienbewertung • keine Angaben zu eingesetzten Methoden der Heterogenitätsanalyse • Einbeziehung von auch Primärstudien, deren Publikation nicht als Volltext vorgelegen hat Es wurden nur die Ergebnisse der zur Mutation T790M extrahiert.
--	---

b) TKI-vorbehandelte Patienten

Es wurden keine Systematischen Reviews gefunden.

Leitlinien

Australian Government, Cancer Council Australia, 2015 [2]. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer	Fragestellung What is the optimal first-line chemotherapy regimen in patients with stage IV inoperable NSCLC? Is carboplatin based chemotherapy as effective as cisplatin based chemotherapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Which new agent or platinum combination regimen is best for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is monotherapy with new third generation (3G) agents as effective as platinum combination therapy for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are three chemotherapy agents better than two chemotherapy agents for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Are non-platinum doublet chemotherapy regimens as effective as platinum doublet regimens for treatment of stage IV inoperable NSCLC? Is chemotherapy with a biologic or targeted therapy superior to chemotherapy alone in unselected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal chemotherapy regimen for overall quality of life for patients in the treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal second-line therapy in patients with stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal third-line therapy in unselected patients with stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal systemic therapy regimen for patients with poor performance status for treatment of stage IV inoperable NSCLC? What is the optimal systemic therapy regimen in selected patients for treatment of stage IV inoperable NSCLC?												
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Systematischer Review und Konsensusprozess über Empfehlungen. Alle Aussagen sind mit Literaturstellen (Meta-Analysen oder RCTs) belegt. Suchzeitraum: bis 2012 <u>LoE (nur die hier benötigten):</u> I: A systematic review of level II studies II: A randomised controlled trial <u>GoR:</u> <table><tr><th>Grade of recommendation</th><th>Description</th></tr><tr><td>A</td><td>Body of evidence can be trusted to guide practice</td></tr><tr><td>B</td><td>Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations</td></tr><tr><td>C</td><td>Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application</td></tr><tr><td>D</td><td>Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution</td></tr><tr><td>PP (practice point)</td><td>Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"</td></tr></table>	Grade of recommendation	Description	A	Body of evidence can be trusted to guide practice	B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations	C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application	D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution	PP (practice point)	Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"
	Grade of recommendation	Description											
A	Body of evidence can be trusted to guide practice												
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations												
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application												
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution												
PP (practice point)	Where no good-quality evidence is available but there is consensus among Guideline committee members, consensus-based guidance points are given, these are called "Practice points"												
Empfehlungen Stage IV inoperable <u>Chemotherapy</u> Evidence summary Platinum-based chemotherapy improves survival in stage IV NSCLC compared with best supportive care. Note that this evidence is based on clinical trials conducted in fit patients, with predominant performance status 0-1, no unstable co-morbidities, adequate organ function and without uncontrolled brain metastases. Recommendation Platinum-based chemotherapy can be used to extend survival in newly diagnosed patients with stage IV NSCLC. Practice piont(s) The decision to undertake empirical platinum-based chemotherapy in a given patient should consider factors such as patient performance status (0,1 versus 2 or more) and co-morbidities, their disease extent and symptoms, proposed treatment LoE I Grade A													

	toxicity and their individual preferences for benefit from specific treatment(s) and toxicities. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. <i>BMJ</i> 1995;311(7010):899-909 Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy and supportive care versus supportive care alone for advanced non-small cell lung cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2010 May 12;(5):CD007309	
	Evidence summary First-line chemotherapy involving cisplatin results in a slightly higher likelihood of tumour response than the same chemotherapy with carboplatin. There is no definite overall survival difference between cisplatin or carboplatin based first-line chemotherapy. Cisplatin-based chemotherapy is associated with more severe nausea and vomiting and nephrotoxicity; severe thrombocytopaenia is more frequent during carboplatin-based chemotherapy. Recommendation In patients with high tumour burden and symptoms from stage IV NSCLC cisplatin based chemotherapy may be used in preference to carboplatin for the purpose of inducing a response, however, this benefit may be offset by its greater risk of toxicity. Practice piont(s) The choice of cisplatin versus carboplatin in a given patient may consider the balance between perceived benefit (in tumour response) versus known toxicity, whilst considering patient preferences. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Clin Oncol</i> 2004 Oct 1;22(19):3860-7 Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. <i>J Natl Cancer Inst</i> 2007 Jun 6;99(11):847-57 Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing carboplatin-based to cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2007 Sep;57(3):348-58	LoE I I I Grade B
	Evidence summary 3G platinum-based chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is associated with higher response ratio than older 2G platinum-based chemotherapy. No 3G platinum-based chemotherapy regimen (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) has been shown to be superior to another. In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is superior to cisplatin/gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology. In first-line empirical treatment of advanced NSCLC, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is inferior to cisplatin/gemcitabine in patients with SCC histology. Recommendation In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and gemcitabine is recommended in preference to cisplatin and pemetrexed in patients with squamous cell carcinoma histology. 3G platinum-based chemotherapy (with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine) is a standard of care as first-line chemotherapy in fit patients with stage IV NSCLC. In the first-line setting, chemotherapy with cisplatin and pemetrexed is recommended in preference to cisplatin and gemcitabine in patients with non-squamous cell carcinoma histology.	LoE I I II II Grade B A B

	Practice piont(s) The choice of first-line platinum combination chemotherapy in a given patient mayconsider patient performance status and co-morbidities, the proposed treatment toxicity, treatment scheduling and individual patient preferences. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. J Thorac Oncol 2007 Sep;2(9):845-53 Gao G, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2009 Sep;65(3):339-44 Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. Oncologist 2009 May;14(5):497-510 Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008 Jul 20;26(21):3543-51 Evidence summary LoE 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) is superior to 3G agent monotherapy. I 3G platinum-based monotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, or gemcitabine) improves survival compared with best supportive care. I Recommendation Grade Patients fit for chemotherapy should be offered 3G platinum-based combination chemotherapy (vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, irinotecan or gemcitabine) in preference to 3G agent monotherapy, as it is more effective. A Patients unfit for combination chemotherapy could be considered for 3G monotherapy with vinorelbine, paclitaxel, docetaxel or gemcitabine. A Hotta K, et al. 2004 Baggstrom MQ, et al. 2007 Delbaldo C, Michiels S, Rolland E, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, et al. Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. Cochrane Database Syst Rev 2007 Oct 17;(4):CD004569 Evidence summary LoE Triplet chemotherapy regimens are associated with higher response rate, but no improvement in survival. I Triplet chemotherapy regimens are associated with greater grade 3 /4 toxicities. I Recommendation Grade Triplet chemotherapy regimens are not recommended, as benefit in responserate does not outweigh extra toxicity. A Delbaldo C, et al. 2007 Baggstrom MQ, et al. 2007 Evidence summary LoE Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with a higher response rate and slightly higher one-year survival than non-platinum doublet chemotherapy. I Platinum-based doublet 3G chemotherapy is associated with greater risk of anaemia and thrombocytopaenia than non-platinum combination therapy. I Gemcitabine and paclitaxel improves response ratio without added toxicity, compared with gemcitabine or paclitaxel and carboplatin combinations. I Recommendation Grade Non-platinum 3G doublet chemotherapy is an effective alternative option for patients unsuitable for platinum-based therapy. A D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2005 May 1;23(13):2926-36 Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell
--	--

	lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. Lung Cancer 2008 Jan;59(1):1-11 Li C, Sun Y, Pan Y, Wang Q, Yang S, Chen H. Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. Lung 2010 Oct;188(5):359-64 Evidence summary LoE In carefully selected** patients with advanced NSCLC, high dose bevacizumab improves tumour response rate and progression free survival. **Patients with the following criteria were excluded from the trials: SCC histologic type, brain metastases, clinically significant haemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS of 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. In carefully selected** patients with advanced NSCLC, treatment with high dose bevacizumab is associated with an increase in treatment related deaths. I Recommendation Grade High dose bevacizumab (15 mg/kg three-weekly) may be considered in addition to chemotherapy (carboplatin/paclitaxel or cisplatin/gemcitabine) in carefully selected** patients with non-squamous cell carcinoma. B Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN. Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Drug Investig 2010;30(4):229-41 Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. Lung Cancer 2011 Oct;74(1):89-97 Evidence summary LoE The addition of the EGFR TKIs gefitinib or erlotinib to a standard chemotherapy regimen does not improve outcomes (OS, RR or time to progression (TTP)) compared with chemotherapy alone. II Recommendation Grade The first generation EGFR TKIs gefitinib or erlotinib should not be used in unselected patients in combination with standard chemotherapy. A Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. J Clin Oncol 2004 Mar 1;22(5):777-84 Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. J Clin Oncol 2004 Mar 1;22(5):785-94 Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005 Sep 1;23(25):5892-9 Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. J Clin Oncol 2007 Apr 20;25(12):1545-52 Evidence summary LoE In patients with advanced NSCLC (selected by the presence of EGFR-positive tumour as measured by immunohistochemistry), the addition of cetuximab to chemotherapy increases response rate and improves overall survival. This overall benefit was modest and observed only in the phase III trial using cisplatin/vinorelbine. I Recommendation Grade In patients with advanced NSCLC whose tumours have been shown to express EGFR by immunohistochemistry, cetuximab may be considered in addition to cisplatin/vinorelbine chemotherapy to improve response rate and overall survival. B Lin H, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R. Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung Cancer 2010 Oct;70(1):57-62 Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Al-Masri OA, Chaudry NC, Kazkaz GA. Cetuximab-
--	---

	based therapy is effective in chemotherapy-naïve patients with advanced and metastatic non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lung 2011 Jun;189(3):193-8 Practice point(s) As overall quality of life does not seem to differ across the different chemotherapy regimens, the choice of chemotherapy in an individual patient may involve discussion regarding expected toxicities and the patient's preferences. Evidence summary LoE In <u>previously treated patients</u> with advanced NSCLC, single agent docetaxel 75 mg/m² improves survival compared with best supportive care or vinorelbine and ifosfamide. II In previously treated patients with advanced NSCLC, single agent pemetrexed has similar efficacy but fewer side effects than three-weekly docetaxel. II In previously treated patients with advanced NSCLC, compared with docetaxel, pemetrexed appears to have greater efficacy in non-squamous cell carcinoma histology, and inferior efficacy in squamous cell carcinoma. Grade Recommendation Grade In unselected patients previously treated for advanced NSCLC, chemotherapy with docetaxel or pemetrexed may be used as second-line therapy. Pemetrexed is preferred in non-squamous cell carcinoma histology, and docetaxel is preferred in squamous cell carcinoma. B Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000 May;18(10):2095-103 Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000 Jun;18(12):2354-62 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004 May 1;22(9):1589-97 Standfield L, Weston AR, Barraclough H, Van Kooten M, Pavlakakis N. Histology as a treatment effect modifier in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of the evidence. Respirology 2011 Nov;16(8):1210-20 Evidence summary LoE In unselected previously treated patients with advanced NSCLC single agent erlotinib 150 mg per day orally as second-line therapy improves survival compared with placebo. II In unselected previously treated patients with advanced NSCLC, single agent gefitinib 250 mg per day orally does not improve survival compared with placebo. II In unselected previously treated patients with advanced NSCLC, gefitinib 250 mg per day orally is equivalent to three-weekly docetaxel chemotherapy. II In unselected patients with advanced NSCLC, progressing after first-line platinum-based chemotherapy, there is no difference in survival between erlotinib 150 mg daily or chemotherapy (either pemetrexed or docetaxel). II Recommendation Grade In unselected patients previously treated for advanced NSCLC, erlotinib 150 mg per day orally can be used as second-line therapy, instead of chemotherapy. B Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer:
--	---

	results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet 2005 Oct;366(9496):1527-37 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005 Jul 14;353(2):123-32 Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008 Nov 22;372(9652):1809-18 Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2012 Mar;13(3):300-8 Evidence summary LoE Doublet therapy as second-line treatment of advanced NSCLC increases response rate and progression free survival, but is more toxic and does not improve overall survival compared with single agent chemotherapy. I Recommendation Grade Doublet therapy is not recommended as second-line treatment of advanced NSCLC. B Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009 Apr 10;27(11):1836-43 Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2012 Jan 19 Evidence summary LoE In unselected previously treated patients with advanced NSCLC who have received two lines of therapy, single agent erlotinib 150 mg per day orally as third-line therapy improves survival compared with placebo. II Recommendation Grade In unselected patients having previously received two lines of treatment for advanced NSCLC, erlotinib 150 mg per day orally can be used as third-line therapy. B Shepherd FA, et al. 2005 Evidence summary LoE In patients with poor performance status (PS 2), first-line monotherapy with 3G chemotherapy (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel or docetaxel) may improve survival and/or quality of life. I, II Recommendation Grade First-line monotherapy with 3G chemotherapy could be offered to selected patients with PS2 for symptom improvement and possible survival gain, who are willing to accept treatment toxicity. B Baggstrom MQ, et al. 2007 Crawford J, O'Rourke M, Schiller JH, Spiridonidis CH, Yanovich S, Ozer H, et al. Randomized trial of vinorelbine compared with fluorouracil plus leucovorin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1996 Oct;14(10):2774-84 Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. J Natl Cancer Inst 1999 Jan 6;91(1):66-72 Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 2000 Aug;83(4):447-53 Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 2000 Aug;83(4):447-53 Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2000 Mar;27(3):145-57 Evidence summary LoE
--	---

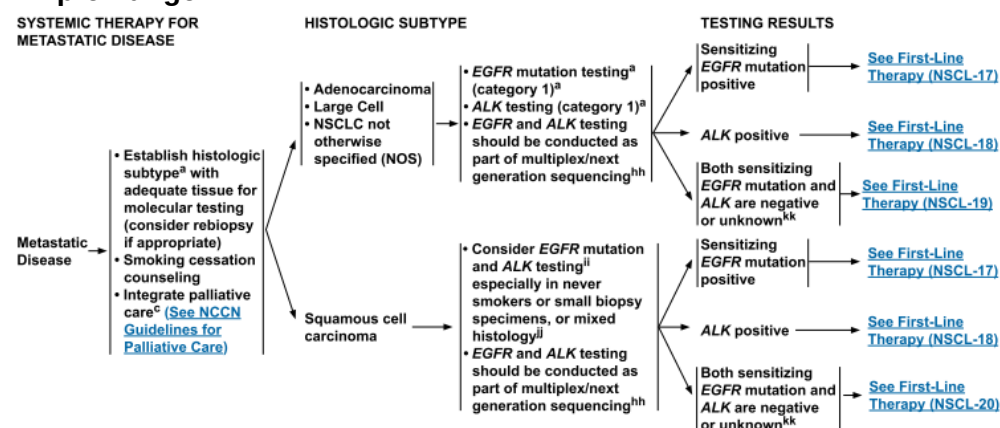
	There is evidence for benefit with erlotinib 150 mg daily as second or third-line therapy in unselected poor performance status patients (PS2 or 3) . II Recommendation Grade Poor performance status patients having received 1 or 2 lines of prior therapy, may be offered erlotinib 150 mg daily. B Practice point(s) Decision-making on treatment in poor performance status patients may weigh up benefits against toxicity and patient preferences. Whilst a single agent 3G chemotherapy is an option in unselected patients, patients with known activating EGFR MTs should be considered for first line EGFR TKIs as the magnitude of benefit is greater and toxicity profile more favourable. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005 Jul 14;353(2):123-32 Evidence summary LoE First-line single agent vinorelbine (30 mg/m² on days one and eight, Q3 weekly) in patients over 70 years of age improves survival and reduces disease related symptoms. II In patients over 70 years of age, first line single agent docetaxel 60 mg/m² (day one) compared to vinorelbine 25 mg/m² (days one and eight) every 21 days, improves response rate, progression free survival and disease related symptoms, but not overall survival and is associated with more G3/4 neutropaenia. II In patients over 65 years of age, gemcitabine doublet chemotherapy improves response rate compared with single agent 3G chemotherapy, but does not improve survival and is associated with greater thrombocytopaenia. I In patients over 70 years of age, first-line carboplatin/weekly paclitaxel combination improves survival compared with 3G monotherapy (weekly vinorelbine or gemcitabine) but, is associated with more neutropaenia. II Recommendation Grade Suitably fit patients over 65 years of age, can be offered first-line mono-chemotherapy with a 3G single agent (vinorelbine (25-30 mg/ m² day one, eight Q3 weekly), docetaxel (60 mg/m² day one, Q3 weekly) or gemcitabine (1150 mg/m² days one and eight, Q3 weekly). B In elderly patients, first-line gemcitabine doublet chemotherapy is not recommended. B In fit elderly patients, first-line carboplatin/weekly paclitaxel may be offered instead of 3G monotherapy, but at the expense of greater neutropaenia. B Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. J Natl Cancer Inst 1999 Jan 6;91(1):66-72 Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 2006 Aug 1;24(22):3657-63 Russo A, Rizzo S, Fulfaro F, Adamo V, Santini D, Vincenzi B, et al. Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis. Cancer 2009 May 1;115(9):1924-31 Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet 2011 Sep 17;378(9796):1079-88 Evidence summary LoE Histology (non-squamous cell carcinoma versus squamous cell carcinoma) is associated with a significant treatment modifying effect for patients treated with pemetrexed based chemotherapy, with superior survival effect I
--	--

	of pemetrexed observed in non-squamous cell carcinoma histology and inferior survival effect observed in squamous cell carcinoma histology, compared with other standard regimens when pemetrexed is used first-line, as switch maintenance or as second-line treatment. Recommendation Grade Due to the therapeutic implications, it is important to classify the histologic subtype of NSCLC on diagnostic specimens as accurately as possible, particularly to enable accurate distinction between the key histologic subtypes: adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. A Practice point(s) Given the importance of accurate histologic diagnosis and the potential need to have sufficient tissue for subsequent molecular testing, it is important to obtain as much tissue as possible at initial diagnosis in patients suspected to have NSCLC. A multidisciplinary team discussion may be required in order to decide on the most appropriate diagnostic method to obtain adequate tissue. A Standfield L, et al. 2011 Evidence summary LoE In caucasian patients with advanced NSCLC and known activating EGFR GMs (exon-19 deletions or exon-21 point mutations), first-line therapy with erlotinib significantly prolongs progression free survival and increases overall response rate, compared with standard platinum based chemotherapy. II Recommendation Grade Patients with known activating gene mutations (exon-19 deletions or exon-21 point mutations) to EGFR should be treated with an EGFR TKI. A on behalf of the Spanish Lung Cancer Group in collaboration with the Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and the Associazione Italiana Oncologia Toracica, Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012 Mar;13(3):239-246 Evidence summary LoE Progression free survival is significantly longer among patients treated with initial chemotherapy, than those treated with gefitinib in patients known not to have EGFR mutations. II Recommendation Grade Where EGFR mutation status is negative or unknown, patients should be treated with standard chemotherapy. B Practice point(s) The evidence in support of large treatment benefits with first-line EGFR TKIs in response rate and progression free survival argues for consideration of obtaining adequate tumour tissue where possible, to enable molecular testing for the presence of activating EGFR gene mutations. This will enable clinicians to offer patients initial EGFR TKIs versus empirical therapy, bearing in mind that overall survival for EGFR TKI + patients does not appear to be compromised, as long they go on to receive EGFR TKIs after chemotherapy. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009 Sep 3;361(10):947-57
NCCN, 2015 [23]. NCCN Guidelines Version Version	– Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network Hier: Empfehlungen zu TKI-vorbehandelten Patienten Methodik Grundlage der Leitlinie Update 2015 Suchzeitraum 06/2013 –

7.2015
Non-small cell
lung cancer

06/2014 Recherche in Pubmed nach ‚key literature‘, search term: NSCLC, Auswahl der Literatur unklar LoE: depends on *extent* of data (e.g., number of trials, size of trials, clinical observations only) *consistency* of data (e.g., similar or conflicting results across available studies or observations), *quality* of data based on trial design and how the results/observations were derived (e.g., RCTs, non-RCTs, meta-analyses or systematic reviews, clinical case reports, case series) 2 categories: high level of evidence and lower level of evidence; Bewertung der Studien und Einteilung in LoE unklar GoR: Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Empfehlungen



^aSee Principles of Pathologic Review (NSCL-A).

^cTemel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363:733-742.

^{hh}The NCCN NSCLC Guidelines Panel strongly endorses broader molecular profiling with the goal of identifying rare driver mutations for which effective drugs may already be available, or to appropriately counsel patients regarding the availability of clinical trials. Broad molecular profiling is a key component of the improvement of care of patients with NSCLC. See [Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations \(NSCL-H\)](#).

ⁱⁱIn patients with squamous cell carcinoma, the observed incidence of EGFR mutations is 2.7% with a confidence that the true incidence of mutations is less than 3.6%. This frequency of EGFR mutations does not justify routine testing of all tumor specimens. Forbes SA, Bharna G, Bamford S, et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC). Curr Protoc Hum Genet 2008;chapter 10:unit 10.11.

^{jj}Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. Mol Cancer Ther 2012;11:2535-2540.

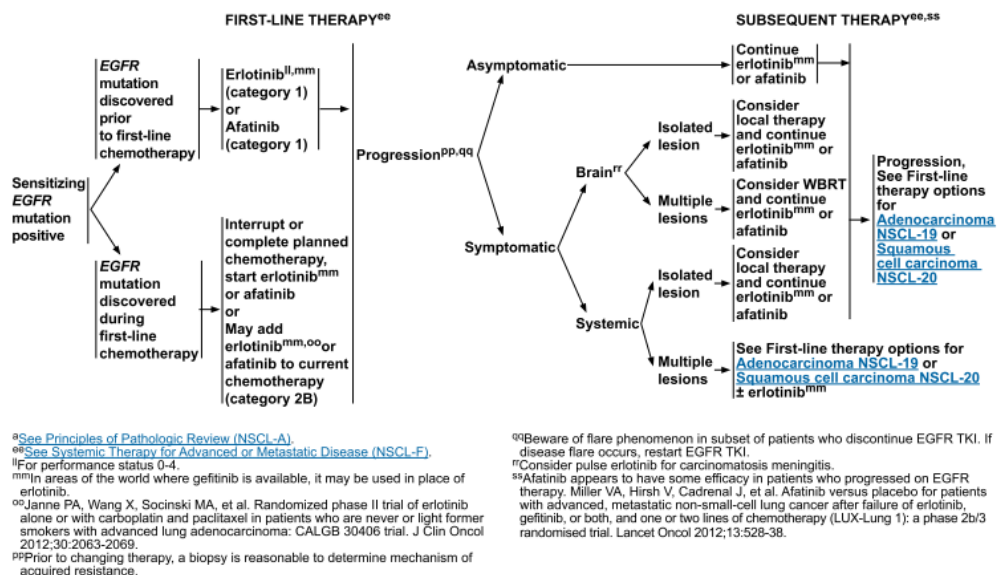
^{kk}Consider ROS1 testing; if positive, may treat with crizotinib. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2014;371:1963-1971.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 7.2015, 06/11/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

NSCL-16

SENSITIZING EGFR MUTATION POSITIVE^a

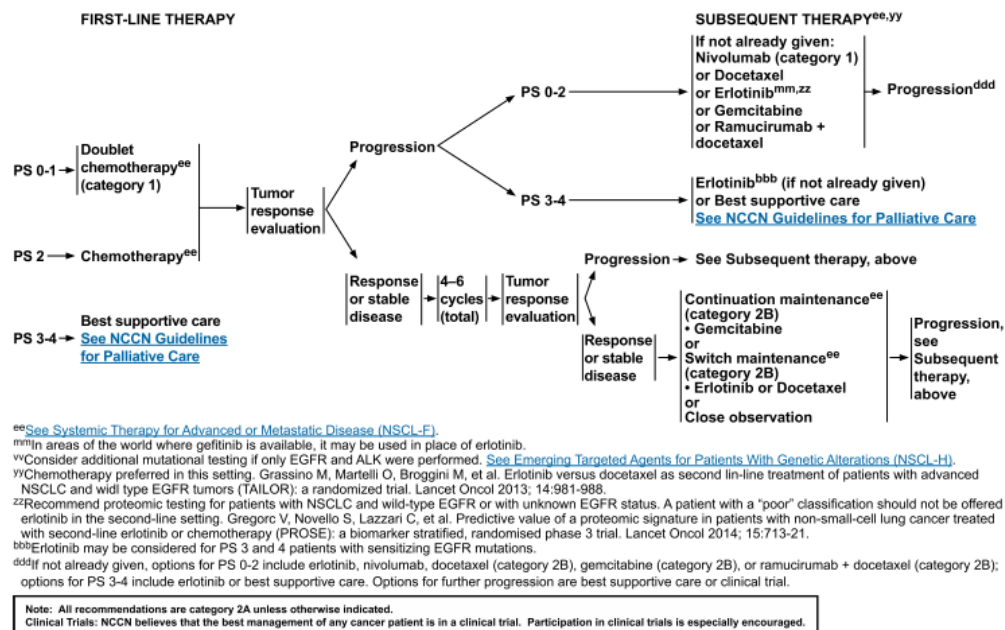


Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 7.2015, 06/11/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

NSCL-17

SQUAMOUS CELL CARCINOMA^{vv}



Version 7.2015, 06/11/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

NSCL-20

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (2 OF 3)

Maintenance Therapy

Continuation maintenance refers to the use of at least one of the agents given in first line, beyond 4–6 cycles, in the absence of disease progression. Switch maintenance refers to the initiation of a different agent, not included as part of the first-line regimen, in the absence of disease progression, after 4–6 cycles of initial therapy.

- Continuation Maintenance: Bevacizumab given in combination with chemotherapy should be continued until evidence of disease progression or unacceptable toxicity, as per the design of the clinical trials supporting their use.
 - › Continuation of bevacizumab after 4–6 cycles of platinum-doublet chemotherapy and bevacizumab (category 1).
 - › Continuation of pemetrexed after 4–6 cycles of cisplatin and pemetrexed chemotherapy, for patients with histologies other than squamous cell carcinoma (category 1).
 - › Continuation of bevacizumab + pemetrexed after 4 to 6 cycles of bevacizumab, pemetrexed, cisplatin/carboplatin, for patients with histologies other than squamous cell carcinoma.
 - › Continuation of gemcitabine after 4–6 cycles of platinum-doublet chemotherapy (category 2B).
- Switch Maintenance: Two studies have shown a benefit in progression-free and overall survival with the initiation of pemetrexed or erlotinib after first-line chemotherapy, in patients without disease progression after 4–6 cycles of therapy.
 - › Initiation of pemetrexed after 4–6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy, for patients with histologies other than squamous cell carcinoma (category 2B).
 - › Initiation of erlotinib after 4–6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy (category 2B).
 - › Initiation of docetaxel after 4–6 cycles of first-line platinum-doublet chemotherapy with squamous cell carcinoma (category 2B).
- Close surveillance of patients without therapy is a reasonable alternative to maintenance.

Subsequent Therapy

- In patients who have experienced disease progression either during or after first-line therapy, the following are established second-line agents.
 - › Nivolumab improves survival when compared with docetaxel.
 - › Docetaxel is superior to vinorelbine or ifosfamide.
 - › Pemetrexed is considered equivalent to docetaxel with less toxicity in patients with adenocarcinoma and large cell carcinoma.
 - › Ramucirumab + docetaxel improves survival when compared to docetaxel alone.
 - › Erlotinib is superior to best supportive care.
 - › Afatinib is indicated for patients with sensitizing EGFR mutations.
 - › Ceritinib is indicated for patients with ALK rearrangements who have disease progression on or are intolerant to crizotinib.
- With the exception of targeted agents (erlotinib, gefitinib, afatinib, crizotinib, ceritinib) in patients with EGFR-sensitizing mutations or ALK rearrangements who have experienced objective regressions with targeted therapy, no agent should be continued after disease progression has been documented except in selected situations. (refer to discussion section)

Continuation After Disease Progression

- With the exception of targeted agents (erlotinib, gefitinib, afatinib, crizotinib, ceritinib) in patients with EGFR-sensitizing mutations or ALK rearrangements who have experienced objective regressions with targeted therapy, no agent should be continued after disease progression has been documented except in selected situations. (refer to discussion section)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (3 OF 3)

Agents listed below are used in the treatment of patients with NSCLC. Most are used in combination, while others are used as monotherapy (eg, maintenance or second-line/subsequent therapy).

- Cisplatin¹⁻⁹
- Carboplatin^{4,6-11}
- Paclitaxel^{1,4,6,8-11}
- Docetaxel^{5,7,8,12,13}
- Vinorelbine^{7,9,10}
- Gemcitabine^{3,5,6,8,9,13}
- Etoposide⁴
- Irinotecan⁹
- Vinblastine
- Mitomycin
- Ifosfamide¹²
- Pemetrexed^{14,15}
- Erlotinib¹⁶
- Bevacizumab¹⁷
- Albumin-bound paclitaxel¹⁸⁻²⁰ †
- Crizotinib²¹
- Afatinib²²
- Ceritinib²³
- Ramucirumab²⁴
- Nivolumab^{25,26}

¹Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 2000;18:623-631.

²Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998;16:2459-2465.

³Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1999;17:12-18.

⁴Belani CP, Lee JS, Sosnki MA, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Ann Oncol 2005;16:1069-1075.

⁵Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2000;18:122-130.

⁶Smil EF, van Meerbeek JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. J Clin Oncol 2003;21:3909-3917.

⁷Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21(16):3016-3024.

⁸Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-98.

⁹Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol 2007;18:317-323.

¹⁰Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. J Clin Oncol 2001;19:3210-3218.

¹¹Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26:466-473.

¹²Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000;18:2354-2362.

¹³Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. Ann Oncol 2005;16:602-610.

¹⁴Hanna NH, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004;22:1589-1597.

¹⁵Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551.

¹⁶Shepherd FA, Pereira JR, Cléau T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353:123-32.

¹⁷Sandler AB, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2006;355:2542-2550.

¹⁸Green M, Markides G, Orlov S, et al. Abraxane®, a novel Cremophor®-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2006;17:1263-1268.

¹⁹Rizvi N, Riely G, Azzoli C, et al. Phase III Trial of Weekly Intravenous 130-nm Albumin-Bound Paclitaxel As Initial Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2008;26:639-643.

²⁰Gocinski MA, Bordonaro I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol 2012;30:2055-2062.

²¹Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011;12:1004-1012.

²²Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013;31:3327-3334.

²³Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2014;370:1199-1197.

²⁴Garon EB, Cléau T, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet 2014;384:665-673.

²⁵Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015 May 31. [Epub ahead of print].

²⁶Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2015;33(suppl): Abstract LBA109.

†Albumin-bound paclitaxel may be substituted for either paclitaxel or docetaxel in patients who have experienced hypersensitivity reactions after receiving paclitaxel or docetaxel despite premedication, or for patients where the standard premedications (ie, dexamethasone, H2 blockers, H1 blockers) are contraindicated.

Nach vorheriger TKI Therapie: Empfehlung 1 (Category 2A): in patients with asymptomatic progression after treatment with TKI (erlotinib, gefitinib, or afatinib): continuation of either erlotinib, gefitinib, or afatinib; in patients with symptomatic progression after treatment with TKI (erlotinib, gefitinib, or afatinib): continuation of either erlotinib, gefitinib, or afatinib plus addition/substitution therapy (whole brain RT, local therapy, systemic therapy) recommendation based on following studies: **Riely 2007** Einarmige Interventionsstudie (n=13); Studienpopulation: NSCLC patients treated with gefitinib or erlotinib monotherapy for > 6 months; acquired resistance to erlotinib or gefitinib (defined by a prior radiographic response to treatment with gefitinib or erlotinib or, in cases where radiographs were not available, documentation of either an EGFR exon 19 deletion or an EGFR L858R mutation) Intervention: Discontinuation for 3w and reinitiation of erlotinib or gefitinib. 3 w after retreatment of TKI: initiation of 5 mg/d orally everolimus (RAD001, Novartis) Outcome: changes in tumor size, metabolic

activity of NSCLC Results:

based on 10/13 pts. (3 excluded [due to death (1) or back pain (1) after discontinuation or due to cough/dyspnea (1) after TKI retreatment but before everolimus] Clinical findings after discontinuation and reinitiation of gefitinib or erlotinib. increase in symptoms after discontinuing erlotinib or gefitinib in 7/ 10 patients; all 7 improved or stabilized symptoms after restarting of erlotinib or gefitinib) after discontinuation: increase in tumor diameter in 8/10; increase in tumor volume in 9/10 patients Response to combined treatment with everolimus plus gefitinib or erlotinib 0/10 patient (95% CI 0-32%) had a confirmed partial response after combined treatment with 5 mg/d everolimus plus gefitinib or erlotinib Results with respect to tumor diameter and volume

Table 3. Changes in tumor on CT and FDG-PET

	After stopping gefitinib or erlotinib	After restarting gefitinib or erlotinib	3 wks after adding everolimus
Median change in tumor diameter	+9%	-1%	-8%
Mean change in tumor diameter	+9%	1%	-9%
Range in change in tumor diameter	-13% to +29%	-14% to +23%	-34% to +15%
Median change in tumor volume	+50%	-1%	-11%
Mean change in tumor volume	+61%	-4%	-10%
Range in change in tumor volume	-4% to +260%	-27% to 15%	-40% to +26%
Median change in SUV _{max}	+18%	-4%	-18%
Mean change in SUV _{max}	+23%	-11%	-11%
Range in change in SUV _{max}	-17% to +87%	-45% to +62%	-39% to +82%

Authors conclusion: in patients with acquired resistance, stopping of erlotinib or gefitinib therapy results in symptomatic progression; No responses were observed with combined everolimus and erlotinib or gefitinib **Chaff et al. 2011** Observational, retrospective study (n=61) Study population: patients with EGFR-mutant lung cancer who participated in trials for patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib that mandated TKI discontinuation before administration of study therapy. Finding: 23 % (95% CI: 14–35) had a disease flare (hospitalization or death attributable to disease progression) after discontinuation of the TKI **Zur EGFR-Mutation T790M**

PRINCIPLES OF PATHOLOGIC REVIEW (3 of 4)

Molecular Diagnostic Studies in Lung Cancer.

• **EGFR and KRAS**

- **EGFR** is normally found on the surface of epithelial cells and is often overexpressed in a variety of human malignancies. Presence of **EGFR**-activating mutations represents a critical biological determinant for proper therapy selection in patients with lung cancer.
- There is a significant association between **EGFR** mutations—especially exon 19 deletion and exon 21 (L858R, L861), exon 18 (G719X, G719), and exon 20 (S768I) mutations—and sensitivity to EGFR TKIs.¹⁶⁻¹⁹
- The exon 20 insertion mutation may predict resistance to clinically achievable levels of TKIs.^{20,21}
- Overlapping **EGFR** and **KRAS** mutations occur in <1% of patients with lung cancer.²²
- **KRAS** mutations are associated with intrinsic EGFR TKI resistance, and **KRAS** gene sequencing could be useful for the selection of patients as candidates for EGFR TKI therapy.²³ **KRAS** testing may identify patients who may not benefit from further molecular diagnostic testing.
- The prevalence of **EGFR** mutations in adenocarcinomas is 10% of Western and up to 50% of Asian patients, with higher **EGFR** mutation frequency in non-smokers, women, and non-mucinous cancers. **KRAS** mutations are most common in non-Asians, smokers, and in mucinous adenocarcinoma.²⁴ The most common **EGFR** mutations result in an arginine for leucine substitution at amino acid 858 in exon 21 (L858R) and in frame deletions at exon 19. Mutations are more common in non-mucinous lung adenocarcinoma with lepidic pattern (former BAC pattern) and in lung adenocarcinoma with papillary (and or micropapillary) pattern.
- Primary resistance to EGFR TKI therapy is associated with **KRAS** mutation. Acquired resistance is associated with second-site mutations within the **EGFR** kinase domain (such as **T790M**), amplification of alternative kinases (such as **MET**), histologic transformation from NSCLC to SCLC, and epithelial to mesenchymal transition (EMT).

• **ALK**

- Anaplastic lymphoma kinase (**ALK**) gene rearrangements represent the fusion between **ALK** and various partner genes, including echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (**EML4**).²⁵ **ALK** fusions have been identified in a subset of patients with NSCLC and represent a unique subset of NSCLC patients for whom **ALK** inhibitors may represent a very effective therapeutic strategy.²⁶ Crizotinib and ceritinib are oral **ALK** inhibitors that are approved by the FDA for patients with metastatic NSCLC who have the **ALK** gene rearrangement (ie, **ALK** positive).
- **ALK** NSCLC occurs most commonly in a unique subgroup of NSCLC patients who share many of the clinical features of NSCLC patients likely to harbor **EGFR** mutations.^{27,28} However, for the most part, **ALK** translocations and **EGFR** mutations are mutually exclusive.^{27, 29-31}
- The current standard method for detecting **ALK** NSCLC is fluorescence in situ hybridization (FISH), although other methods are currently being evaluated, including polymerase chain reaction (PCR) and IHC. The appropriate antibody and detection method for **ALK** protein expression can be used for rapid prescreening of **ALK**-rearranged lung adenocarcinomas and selection of cases that will subsequently be confirmed by FISH testing.³²

	including EGFR and HER2.^{149,150} The FDA has approved afatinib for first-line treatment of patients with metastatic non-squamous NSCLC who have sensitizing EGFR mutations.^{151,152} These sensitizing EGFR mutations are found in approximately 10% of Caucasian patients with NSCLC and up to 50% of Asian patients.¹⁵³ Other drug-sensitive mutations include point mutations at exon 21 (L861Q) and exon 18 (G719X).¹⁵⁴ Primary resistance to TKI therapy is associated with KRAS mutations and ALK gene rearrangements. Patients with exon 20 insertion mutations are also resistant to TKIs.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸ The EGFR T790M mutation is associated with acquired resistance to TKI therapy and has been reported in about 50% of patients with disease progression after initial response to erlotinib.¹⁵⁹⁻¹⁶⁴ Most patients with sensitizing EGFR mutations become resistant to erlotinib (or gefitinib) after about 8 to 16 months of TKI therapy.¹⁵⁹ However, studies suggest the T790M mutation may also occur in patients who have not previously received TKI therapy.¹⁶⁵ Acquired resistance may be associated with histologic transformation from NSCLC to SCLC and with epithelial to mesenchymal transition (see <i>Principles of Pathologic Review</i> in the NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer).¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ DNA mutational analysis is the preferred method to assess for EGFR status.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Various DNA mutation detection assays can be used to determine the EGFR mutation status in tumor cells. Direct sequencing of DNA corresponding to exons 18 to 21 (or just testing for exons 19 and 21) is a reasonable approach; however, more sensitive methods are available.^{153,170,172-174} Mutation screening assays using multiplex PCR (eg, Sequenom's MassARRAY® system, SNaPshot® Multiplex System) can detect more than 50 point mutations, including EGFR.¹³⁰ NGS can also be used to detect EGFR mutations.¹³² The predictive effects of the drug-sensitive EGFR mutations—Exon19del (LREA deletion) and L858R—are well defined. Patients with these mutations have a significantly better response to erlotinib, gefitinib, or afatinib.¹⁴⁸ Retrospective studies have shown an objective response rate of approximately 80% with a median progression-free survival (PFS) of 13 months to single-agent therapy in patients with a bronchioloalveolar variant of adenocarcinoma and a sensitizing EGFR mutation.¹¹³ A prospective study has shown that the objective response rate in North American patients with non-squamous NSCLC and sensitizing EGFR mutations (53% Exon19del [LREA deletion], 26% L858R, 21% other mutations) is 55% with a median PFS of 9.2 months.¹¹⁴ EGFR mutation testing is not usually recommended in patients with pure squamous cell carcinoma unless they never smoked, if only a small biopsy specimen (ie, not a surgical resection) was used to assess histology, or if the histology is mixed.¹²⁴ Data suggest that EGFR mutations can occur in patients with adenosquamous carcinoma, which is harder to discriminate from squamous cell carcinoma in small specimens.¹²⁴ Recent data suggest that erlotinib (or gefitinib) or afatinib (instead of standard first-line chemotherapy) should be used as first-line systemic therapy in patients with sensitizing EGFR mutations documented before first-line therapy.^{152,175-180} Data show that PFS is improved with use of EGFR TKI in patients with sensitizing EGFR mutations when compared with standard chemotherapy, although overall survival is not statistically different.^{152,175} Patients receiving erlotinib have fewer treatment-related severe side effects and deaths when compared with those receiving chemotherapy.^{175,181} Based on this data and the FDA approval, erlotinib (or gefitinib) is recommended (category 1) as first-line systemic therapy in patients with sensitizing EGFR mutations.¹⁷⁵ In a recent phase 3 randomized trial, patients receiving afatinib had decreased cough,														
Masters GA et al., 2015 [22]. Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update	Fragestellung To provide evidence-based recommendations to update the American Society of Clinical Oncology guideline on systemic therapy for stage IV non–small-cell lung cancer (NSCLC). Methodik Update der LL von 2009 An Update Committee of the American Society of Clinical Oncology NSCLC Expert Panel based recommendation on a systematic review of randomized controlled trials from January 2007 to February 2014. LoE <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rating</th><th>Definition</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High</td><td>High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either</td></tr> <tr> <td>Intermediate</td><td>Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude</td></tr> <tr> <td>Low</td><td>Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the</td></tr> <tr> <td>Insufficient</td><td>Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide</td></tr> </tbody> </table> GoR <table border="1"> <thead> <tr> <th>Type of Recommendation</th><th>Definition</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Evidence-based</td><td>There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.</td></tr> </tbody> </table>	Rating	Definition	High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either	Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude	Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the	Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide	Type of Recommendation	Definition	Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Rating	Definition														
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either														
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude														
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the														
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide														
Type of Recommendation	Definition														
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.														

	Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong,"
	Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and
	No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal
	Rating for Strength of Recommendation	Definition
	Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other
	Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists'
	Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists'
	Weitere Informationen zur Leitlinienmethodik: http://www.institutequality.org/guideline-development-process	
	Empfehlungen <i>First-Line Treatment for Patients:</i> With sensitizing EGFR mutations: afatinib, erlotinib, or gefitinib is recommended (evidence quality: high; strength of recommendation: strong for each). With ALK gene rearrangements: crizotinib is recommended (evidence quality: intermediate; strength of recommendation: moderate). With ROS1 rearrangement: crizotinib is recommended (type: informal consensus; evidence quality: low; strength of recommendation: weak). First-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients with nonresponsive stable disease (no change). Recommendation A4 If patients have stage IV NSCLC and a sensitizing	

	EGFR mutation, first-line afatinib (type: evidence based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong), erlotinib (type: evidence based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong), or gefitinib (type: evidence based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong) is recommended. <i>Literature review update and analysis.</i> Since the publication of the ASCO 2009 guideline and the ASCO EGFR provisional clinical opinion, results from seven trials of first-lineEGFRTKIs for patients with EGFR mutations have been published. Three studies specifically required evidence that all participants had EGFR mutations. Two trials, in which PFS was the primary end point, compared first-line erlotinib with chemotherapy. In one small study, there was a PFS benefit with erlotinib (9.7 v 5.2 months;HR,0.37;95% CI, 0.25 to 0.54; P = .001); OS had not been reached by the time of publication. There was incidence of higher fatigue, rash, and diarrhea with erlotinib compared with chemotherapy. In the second small study, which was a publication of an abstract in the provisional clinical opinion, there was a longer PFS (erlotinib: 13.7 months; 95% CI, 10.6 to 15.3; control: 4.6 months; 95% CI, 4.2 to 5.4; HR, 0.164; 95% CI, 0.11 to 0.26; P = .001); OS had not yet been reached. Rash incidence was higher with erlotinib, although only small numbers of participants experienced grade 3 to 4 rash. In both studies of selected patients, incidence of neutropenia, thrombocytopenia, and anemia was higher with chemotherapy. Afatinib is a second-generation, irreversible ErbB family inhibitor. One study, with PFS as primary outcome, compared first-line afatinib with cisplatin plus pemetrexed. The results showed improvement with afatinib (11.1 v 6.9 months; HR, 0.58; 95% CI, 0.43 to 0.78; P=.001). Survival was not significantly longer (16.6 v 14.8 months). Afatinib was approved by the FDA on the basis of this study for patients with L858R mutations and/or exon 19 deletions. A prespecified analysis of patients with these common mutations showed a PFS of 13.6 versus 6.9 months for chemotherapy (HR, 0.47; 95% CI, 0.34 to 0.65; P=.001). Briefly, theASCOprovisional clinical opinion discussed results of the IPASS trial comparing gefitinib with carboplatin plus paclitaxel. A statistically significant PFS was found for all patients in the trial treated with gefitinib, including those whose tumors were EGFR mutation positive. The updated systematic review included final OS results, which were not statistically significantly different (overall: 18.8 v 17.4 months; EGFR positive: 21.6 v 21.9 months). The report also noted that “although these values [PFS] were reported in the original publications, a single HR is not readily interpretable because the survival curves cross, suggesting a violation of the proportional hazards assumption.”(p4) Updated results of another trial discussed in the EGFR provisional clinical opinion that compared gefitinib versus carboplatin plus paclitaxel continued to show statistically significant outcomes for PFS but not OS and will not be further discussed here. Two studies of gefitinib as switch maintenance found PFS but not OS benefits. <i>Clinical interpretation.</i> There is overwhelming and consistent evidence now from multiple trials that gefitinib, erlotinib, or
--	--

afatinib have greater activity than platinum-based chemotherapy in the first-line treatment of patients with advanced NSCLC with activating EGFR mutations. There have been significant improvements in response rate and TTP favoring gefitinib, erlotinib, or afatinib. These agents have more favorable toxicity profiles than platinum-based chemotherapy and have demonstrated improvements in QoL. Despite the absence of clear improvements in OS, gefitinib, erlotinib, or afatinib is a preferred treatment based on large improvements in other outcomes. The choice of which EGFR TKI to recommend to patients should be based on the availability and toxicity of the individual agent. Whereas gefitinib is not licensed in the United States, it is still widely used in Asia and other regions. There are no results from direct comparative trials of different EGFR TKIs. Therefore, it is not possible to make a recommendation favoring one EGFR TKI over another. RCTs are ongoing, comparing gefitinib with afatinib, as well as gefitinib with dacomitinib, another pan-HER inhibitor. The results of these trials may help refine this recommendation in the future.

Second-Line Treatment for Patients:

With sensitizing *EGFR* mutations who did not respond to a first-line epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI): combination cytotoxic chemotherapy is recommended for those with NSCC, as listed in under first-line treatment (type: informal consensus; evidence quality: intermediate; strength of recommendation: strong).

With sensitizing *EGFR* mutations who received a first-line EGFR TKI and experienced disease progression after an initial response: may be switched to chemotherapy or another EGFR TKI as second-line therapy (type: informal consensus; evidence quality: low; strength of recommendation: weak).

Vgl. Unten: B3.b With *ALK* rearrangement and progression after first-line crizotinib: chemotherapy or ceritinib may be offered (chemotherapy: evidence quality: high; strength of recommendation: strong; ceritinib: evidence quality: intermediate; strength of recommendation: moderate).

Third-Line

Treatment for Patients: Who have not received erlotinib or gefitinib and have PS 0 to 3: erlotinib may be recommended. Data are insufficient to recommend routine third-line cytotoxic drugs.

T790M

Recommendation B3.b Patients who received an EGFR TKI in the first-line setting, had an initial response, and subsequently experienced disease progression may be switched to chemotherapy or another EGFR TKI as secondline therapy (type: informal consensus, balance of benefits and harms; evidence quality: low; strength of recommendation: weak).

Literature review update and analysis. Given that there were no data

meeting the inclusion criteria to inform this question, the Update Committee relied on clinical experience, training, and judgment to formulate this recommendation. Afatinib has shown preclinical activity in *EGFR*-mutant models with the exon 20 T790M mutation, which has been shown to confer resistance to *EGFR*-reversible TKIs. A phase IIB/III randomized clinical trial (LUX-Lung 1) investigated the role of afatinib for patients whose disease had progressed with both chemotherapy and an *EGFR* inhibitor. This study included many participants whose tumors had developed resistance to treatment with an *EGFR* TKI; however, *EGFR* mutation status was not an eligibility criterion. The study found no improvement in the primary end point of OS between patients randomly assigned to afatinib and those randomly assigned to placebo, although PFS was longer in the afatinib group (3.3 v 1.1 months; HR, 0.38; 95% CI, 0.31 to 0.48; $P = .001$). Response rate was 7% versus 0.5%. Ninety-six patients had tumors that were positive for *EGFR* mutations. Among these 96 patients, PFS was 3.3 months for those who received afatinib and 1.0 month for those who received placebo (HR, 0.55; 95% CI, 0.31 to 0.85; $P = .009$). In a prespecified analysis, participants with a complete or partial response to a first-line *EGFR* TKI whose tumors also had known *EGFR* mutation test results (58 [88%] of 66), the HR for PFS was significant (0.23), but the HR for OS was not (0.90) in the afatinib arm. Sixty-three percent of the patients in the afatinib group and 76% in the control group received $\geq$ one subsequent regimen (all mutation statuses).

Clinical interpretation. There is a lack of conclusive data for treating this population, especially with a second TKI. In the afatinib trial, response rates in both arms were lower than in studies with chemotherapy; however, given the longer PFS, afatinib after gefitinib or erlotinib in patients with *EGFR*-sensitizing mutations who experienced an initial response may be an option. There are indications that it is not beneficial to continue an *EGFR* inhibitor after acquired resistance. European Society for Medical Oncology results from IMPRESS (Iressa Mutation Positive Multicenter Treatment Beyond Progression Study; ClinicalTrials.gov identifier NCT01544179), in which the control arm, composed of patients with resistance to an *EGFR* TKI (gefitinib) and chemotherapy, continued to receive an *EGFR* inhibitor with chemotherapy, the addition of (or continuation) of the TKI did not add efficacy or adverse event benefits. These results have not yet been released in a peer-reviewed publication.

Future directions As a result of the lack of data in certain areas, the Update Committee hopes new results will inform future versions of this guideline, including in the following specific areas: Results of studies comparing gefitinib with afatinib and gefitinib with dacomitinib Further study of the optimal integration of chemotherapy and targeted agents in the treatment of patients with gene mutations in various lines of therapy Further study of third-line therapy Results from examples of ongoing studies on resistance mechanics and new agents (note this is not comprehensive list): Third-generation *EGFR* inhibitors,^{154,155} for example, AZD9291 (AURA3 trial [AZD9291 v platinum-based doublet chemotherapy in locally advanced or metastatic NSCLC]; ClinicalTrials.gov identifier NCT02151981) and

	CO1686, now in phase II trials (TIGER-2 [Open Label Safety and Efficacy Study of CO-1686 in Patients With T790M Positive NSCLC Who Have Failed One Previous EGFR-Directed TKI]; ClinicalTrials.gov identifier NCT0214799d0; TIGER-1 [Safety and Efficacy Study of Rociletinib (CO-1686) or Erlotinib in Patients With EGFR Mutant NSCLC Who Have Not Had Any Previous EGFR Directed Therapy]; ClinicalTrials.gov identifier NCT02186301; and TIGER-X [Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of CO-1686 in Previously Treated Mutant Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)]; ClinicalTrials.gov NCT01526928) [...]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014 [33]. Management of lung cancer	1. Fragestellung In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)? Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life
	2. Methodik Grundlage der Leitlinie: systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation Suchzeitraum: 2005 - 2012 LoE/GoR: Vgl. Anlage 1 dieser Synopse
	3. Empfehlungen First line treatment <u>Kernempfehlung</u> Systemische Therapie: First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising <i>EGFR</i> mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A) <u>First line therapy for patients with stage IIIB and IV NSCLC</u> Results from a meta-analysis and systematic review demonstrate the benefit of SACT for patients with advanced non-small cell lung cancer (absolute improvement in survival of 9% at 12 months versus control). (LoE 1++) Burdett S, Stephens R, Stewart L, Tierney J, Auperin A, Le Chevalier T, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008;26(28):4617-25. Four randomised trials of single agent SACT (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and vinorelbine) versus best supportive care (including radiotherapy) in patients with advanced NSCLC reveal a trend to improved quality of life with increased survival in three of the four studies. (LoE 1+) Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer - a randomised trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. Non-Small Cell Lung Cancer. Br J Cancer 2000;83(4):447-53. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, et al. Randomized trial of

paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(13):1074-80. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000;27(3):145-57. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*. *Oncologist* 2001;6(Suppl 1):4-7. No particular combination of these agents in regimens with platinum has been shown to be more effective. **(LoE 1+)** Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.

Standard treatment is in four cycles, and exceptionally six cycles.

Continuing beyond four cycles may increase progression-free survival but at the expense of an increase in toxicity and worse quality of life without any significant gain in survival. **(LoE 1+/1++)** Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):260-74. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Sasse AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(4):601-7.

In patients who have advanced disease and a performance status <2 at the time of diagnosis of NSCLC, first line treatment should be offered according to histology. Patients with non-squamous histology demonstrated a superior survival when treated with cisplatin and pemetrexed compared with cisplatin and gemcitabine (hazard ratio (HR) 0.84, 95% CI 0.74 to 0.96, p=0.011).

Patients with squamous histology do not benefit from pemetrexed/platinum combination. **(LoE 1+)** Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3541-51. Scagliotti GV, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, Martins R, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2298-303.

In patients with adenocarcinoma, overall survival was statistically superior for cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine (n=847; 12.6 v 10.9 months). **(LoE 1+)** Scagliotti GV, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, Martins R, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2298-303.

EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective as first line treatment of advanced NSCLC in patients with sensitising *EGFR* mutations. The optimum treatment is orally delivered single agent therapy. TKIs significantly increased progression-free survival (PFS) (HR 0.45, 95% CI 0.36 to 0.58, P<0.0001) over SACT.230 In a European trial, the median PFS was 9.4 months in the erlotinib (TKI) group and 5.2 months in the doublet SACT group, (HR 0.42, 95% CI 0.27 to 0.64), p<0.0001. **(LoE 1+)**

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard

chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.

Recommendations

First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising *EGFR* mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A)

Patients who have advanced disease, are performance status 0-1, have predominantly nonsquamous NSCLC and are *EGFR* mutation negative should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin and pemetrexed. (A)

All other patients with NSCLC should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin/carboplatin and a third generation agent (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine). (A)

Platinum doublet systemic anticancer therapy should be given in four cycles; it is not recommended that treatment extends beyond six cycles. (A)

second line therapy

In patients who are PS $\leq$ 2 at the time of progression of their advanced NSCLC, second line treatment with single agent docetaxel, erlotinib or PEM improve survival rates compared to BSC. **(LoE 1+)** Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, et al. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009;135(6):1596-609.

Second line docetaxel improved time to progression, survival and quality of life. Patient's opioid requirements and weight loss were reduced with docetaxel compared to BSC only. This was clearest in the patients who received 100 mg/m² rather than 75 mg/m² every three weeks, however the higher dose was associated with more overall toxicity, and is not recommended as standard. **(LoE 1+)** Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095-103. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomised phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2354-62.

Weekly docetaxel is not recommended over three-weekly due to increased toxicity. **(LoE 1+)** Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, Tamburini E, Agli LL, Tombesi P, et al. Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer: A critical review of literature. *Rev Recent Clin Trials* 2009;4(1):27-33. Randomised evidence does not support the use of combination SACT as second line treatment for patients with advanced NSCLC based on an increase in toxicity without any gain in survival. **(LoE 1++)** Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy

	compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27(11):1836-43. Second line erlotinib improves overall survival compared to BSC in patients with NSCLC. Median survival was improved with moderate toxicity. The response rate was 8.9% in the erlotinib group and less than 1% in the placebo group (p<0.001); the median duration of the response was 7.9 months and 3.7 months, respectively. Progression-free survival was 2.2 months and 1.8 months, respectively (HR 0.61, adjusted for stratification categories; p<0.001). Overall survival was 6.7 months and 4.7 months, respectively (HR 0.70; p<0.001) in favour of erlotinib. (LoE 1++) Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: A systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2006;1(9):1042-58. Compared with single agent docetaxel, treatment with PEM resulted in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects in the second-line treatment of patients with advanced predominantly non-squamous cell NSCLC. <u>Recommendations</u> Second line systemic anticancer therapy with single agent docetaxel or erlotinib should be considered for patients with performance status 0-2 recurrent NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. (A) Second line systemic anticancer therapy with pemetrexed should be considered for patients with advanced non-squamous cell NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. (A) T790M Keine Hinweise (auch nicht zur Frage der TKI-Resistenzen generell)
Brodowicz T et al., 2012 [7]. Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer	Fragestellung It is the aim of the present consensus to summarize minimal quality-oriented requirements for individual patients with NSCLC in its various stages based upon levels of evidence in the light of a rapidly expanding array of individual therapeutic options. Methodik Grundlage der Leitlinie: evidence-based consensus from experts from Europe and the United States based on systematic literature search Suchzeitraum: bis 12/2009 LoE/GoR: Levels of Evidence [I–V] and Grades of Recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology <i>Sonstige methodische Hinweise</i> Kein formaler Konsensusprozess beschrieben <i>Auswahl und Bewertung der Literatur</i> nicht beschrieben 14 author

	<i>disclosures given, remaining authors have declared no conflicts of interest</i>
	Freitext/Empfehlungen First line 1 Platin-based doublets containing a third-generation cytotoxic drug is the treatment of choice in patients with advanced NSCLC, unless platinum is contraindicated [I,A]. 2 Cisplatin might be preferred in patients with good PS. 3 Nonsquamous histology is a prerequisite for pemetrexed efficacy [I,B]. 4 Cisplatin doses of <75–80 mg/m² every 3–4 weeks are recommended [I,B]. 5 Chemotherapy should be given for four to six cycles but stopped at disease progression [II,B]. The addition of bevacizumab to first-line chemotherapy (either carboplatin–paclitaxel or cisplatin–gemcitabine) of advanced nonsquamous NSCLC provides benefit in patients with good PS and age < 70 [I,B]. The dose of bevacizumab may be either 7.5 or 15 mg/kg every 3 weeks depending on the chemotherapeutic backbone. It is strongly recommended to test for EGFR-activating mutations [I,A]. 2 In the absence of EGFR-activating mutations, chemotherapy remains the treatment of choice [I,A]. 3 In patients with EGFR-activating mutations, treatment with gefitinib is the preferred treatment option [I,A]. <u>second-line systemic therapy</u> 1 The data from RCTs on second-line therapy are sufficient to recommend either a cytotoxic agent (docetaxel for squamous NSCLC [II,B] or PEM for nonsquamous NSCLC [II,B]) or the EGFR TKI erlotinib [I,B]. 2 An EGFR TKI should be strongly considered in patients with EGFR-activating mutations in their tumors who have not received it as first-line treatment [II,B]. Sequencing of chemotherapy after EGFR TKIs has not been defined and remains an important open issue.
Socinski et al., 2013 [35]. Treatment of Stage IV Non-	Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 1. Fragestellung to update the previous edition of the American College of Chest Physicians

small Cell Lung Cancer	Lung Cancer Guidelines Stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) is a treatable, but not curable, clinical entity in patients given the diagnosis at a time when their performance status (PS) remains good.																												
	Methodik																												
	A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines.																												
	Suchzeitraum: bis 12/2011																												
	LoE nicht ausgeführt, lediglich: Documentation and Appraisal Review Tool (DART)																												
	GoR ACCP Grading System																												
	Table 1—Strength of the Recommendations Grading System																												
	<table><tr><th>Grade of Recommendation</th><th>Benefit vs Risk and Burdens</th><th>Methodologic Strength of Supporting Evidence</th><th>Implications</th></tr><tr><td>Strong recommendation, high-quality evidence (1A)</td><td>Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa</td><td>Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies</td><td>Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</td></tr><tr><td>Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)</td><td>Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa</td><td>Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies</td><td>Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</td></tr><tr><td>Strong recommendation, low-quality evidence (1C)</td><td>Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa</td><td>Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence</td><td>Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.</td></tr><tr><td>Weak recommendation, high-quality evidence (2A)</td><td>Benefits closely balanced with risks and burden</td><td>Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies</td><td>The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</td></tr><tr><td>Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)</td><td>Benefits closely balanced with risks and burden</td><td>Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies</td><td>Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.</td></tr><tr><td>Weak recommendation, low-quality evidence (2C)</td><td>Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced</td><td>Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence</td><td>Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.</td></tr></table>	Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications	Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.	Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.	Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.	Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.	Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.	Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
	Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications																									
	Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.																									
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.																										
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.																										
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.																										
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.																										
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.																										
Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. <i>Chest</i> . 2013 ; 143 (5)(suppl): 41S - 50S .																													
Literatursuche:																													
focused primarily on randomized trials, selected metaanalyses, practice guidelines, and reviews. In addition, phase 2 controlled studies that provided relevant information (eg, for toxicity or particular patient subgroups) were included.																													
Empfehlungen																													
General Approach																													
2.1.1. In patients with a good performance status (PS) (ie, Eastern																													

	Cooperative Oncology Group [ECOG] level 0 or 1) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC), a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC) .(Grade 1A) <i>Remark:</i> Patients may be treated with several chemotherapy regimens (carboplatin and cisplatin are acceptable, and can be combined with paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed or vinorelbine) 2.2.2. In patients with stage IV NSCLC and a good PS, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful. (Grade 1A) <i>First Line Treatment</i> 3.1.1.1. In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by the histologic type of NSCLC (Grade 1B). <i>Remark:</i> The use of pemetrexed (either alone or in combination) should be limited to patients with nonsquamous NSCLC. <i>Remark:</i> Squamous histology has not been identified as predictive of better response to any particular chemotherapy agent. 3.2.1.1. In patients with known epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and stage IV NSCLC, first-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (gefitinib or erlotinib) is recommended based on superior response rates, progression-free survival and toxicity profiles compared with platinum-based doublets (Grade 1A) . 3.3.1.1. Bevacizumab improves survival combined with carboplatin and paclitaxel in a clinically selected subset of patients with stage IV NSCLC and good PS (nonsquamous histology, lack of brain metastases, and no hemoptysis). In these patients, addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel is recommended (Grade 1A) . 3.3.1.2. In patients with stage IV non-squamous NSCLC and treated, stable brain metastases, who are otherwise candidates for bevacizumab therapy, the addition of bevacizumab to firstline, platinum-based chemotherapy is a safe therapeutic option (Grade 2B) . <i>Remark :</i> No recommendation can be given about the use of bevacizumab in patients receiving therapeutic anticoagulation or with an ECOG PS of 2. <i>Maintenance Therapy</i> 3.4.4.1. In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-based therapy (which does not include pemetrexed), treatment with switch maintenance pemetrexed is suggested (Grade 2B) . 3.4.4.2. In patients with stage IV NSCLC, switch maintenance therapy with chemotherapy agents other than pemetrexed has not demonstrated an improvement in overall survival and is not recommended (Grade 1B) .
--	--

	3.4.4.3. In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-pemetrexed therapy, continuation pemetrexed maintenance therapy is suggested (Grade 2B) . 3.4.4.4. In patients with stage IV NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-based double agent chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib is suggested (Grade 2B) . 3.5.1.1. In patients with stage IV NSCLC the addition of cetuximab in combination with chemotherapy is suggested not to be used outside of a clinical trial (Grade 2B) . Second and Third Line Treatment 4.1.1. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), second-line treatment with erlotinib or docetaxel (or equivalent single-agent such as pemetrexed) is recommended (Grade 1A) . 4.1.2. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), third-line treatment with erlotinib improves survival compared with BSC and is recommended (Grade 1B) . <i>Remark:</i> No recommendation can be given about the optimal chemotherapeutic strategy in patients with stage IV NSCLC who have received three prior regimens for advanced disease. Special Patient Populations and Considerations 5.1.1. In elderly patients (age > 69–79 years) with stage IV NSCLC who have good PS and limited co-morbidities, treatment with the two drug combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is recommended (Grade 1A) . <i>Remark:</i> In patients with stage IV NSCLC who are 80 years or over, the benefit of chemotherapy is unclear and should be decided based on individual circumstances. 6.2.1. For patients with stage IV NSCLC with a PS of 2 in whom the PS is caused by the cancer itself, double agent chemotherapy is suggested over single agent chemotherapy (Grade 2B) . 6.2.2. In patients with stage IV NSCLC who are an ECOG PS of 2 or greater, it is suggested not to add bevacizumab to chemotherapy outside of a clinical trial (Grade 2B) . 7.1.1. In patients with stage IV NSCLC early initiation of palliative care is suggested to improve both QOL and duration of survival (Grade 2B) .
Cancer Care Ontario, 2014 [9]. Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa),	A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) 1. Fragestellungen 1. In patients with advanced non–small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naïve), is first-line therapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib superior to platinum-based chemotherapy for clinical meaningful outcomes (overall survival, progression-free survival (PFS), response rate and quality of life)?

Erlotinib (Tarceva), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline	2. In patients with advanced NSCLC who have progressed on platinum-based chemotherapy, does subsequent therapy with EGFR inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS? Is there a preferred sequence for second-line therapy with an EGFR inhibitor or chemotherapy? 3. In patients with advanced stage IIIB or IV NSCLC who have received initial first-line platinum-based chemotherapy, does maintenance therapy with erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS? 4. What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib?
	Empfehlungen Recommendation 1a First-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) is not recommended in unselected (patients who have not undergone mutation testing) or clinically selected populations of patients. Available data would suggest that first-line EGFR TKI is inferior to platinum-based chemotherapy in this group of NSCLC patients. The use of clinical characteristics such as Asian ethnicity, female sex, adenocarcinoma histology and light/never smoking status is not recommended to select patients for first-line EGFR TKI therapy, as this strategy does not reliably select patients who have mutations. <i>Key Evidence:</i> Twenty-six randomized first-line studies in unselected and clinically selected populations were used to formulate this recommendation. The results of these trials showed no benefit for the use of an EGFR inhibitor in unselected and clinically selected patients Recommendation 1b In patients with EGFR mutation-positive NSCLC, first-line therapy with an EGFR TKI such as gefitinib, erlotinib or afatinib is the preferred treatment compared to platinum-based therapies. There is no evidence to support one EGFR TKI over another, so the decision about which EGFR TKI to use should take into consideration the expected toxicity of the drug as well as the cost. EGFR TKI therapy is associated with higher response rates, longer PFS and improved quality of life. <i>Qualifying Statement:</i> There is no clear difference in overall survival. Many patients in these trials randomized to platinum-doublet chemotherapy, crossed over to an EGFR TKI as subsequent therapy. The likely effect of this cross-over is to dilute any survival difference between the groups, making comparison of overall survival less informative. <i>Key Evidence:</i> Seven randomized trials and two meta-analyses comprised the evidence base. The trials and meta-analyses based on data from these trials showed that PFS was prolonged in molecularly selected patients when an EGFR was used as first-line treatment. Six trials were included in the initial meta-analysis that showed a hazard ratio (HR) of 0.35 (95% confidence interval (CI), 0.28-0.45;

p<0.00001). A second meta-analysis done on PFS that included subsets of EGFR-positive patients from first-line trials had similar results with an HR of 0.38 (95% CI, 0.31-0.44; p<0.00001). All seven trials showed a decrease in adverse effects with an EGFR inhibitor compared to chemotherapy.

Recommendation 2

In patients well enough to consider second-line chemotherapy, an EGFR TKI can be recommended as second- or third-line therapy. There is insufficient evidence to recommend the use of a second EGFR TKI, such as afatinib, in patients whose disease has progressed following chemotherapy and gefitinib or erlotinib, as available data does not demonstrate any improvement in overall survival. *Qualifying Statements:* There are data to support the use of an EGFR TKI in patients who have progressed on platinum-based chemotherapy. Erlotinib is known to improve overall survival and quality of life when used as second- or third-line therapy, in comparison to best supportive care. However, available data would suggest that second-line therapy with either chemotherapy or an EGFR TKI results in similar PFS and overall survival. Available evidence would support the use of either erlotinib or gefitinib in this situation. Data from a randomized phase II trial suggests improved PFS for dacomitinib versus (vs) erlotinib, but these data require confirmation in a phase III trial. The Lux Lung 1 study failed to meet its primary outcome of improved overall survival. However, the study showed improved PFS for patients randomized to afatinib and was associated with improvements in lung cancer symptoms.

Key Evidence Three studies examined an EGFR inhibitor as a second-line treatment against a placebo and best supportive care. One study reported on the use of erlotinib and showed a significant improvement in PFS (p=0.001) and overall survival (p=0.001). The other two studies evaluated gefitinib, with one study finding significant results for response rate (p<0.0001) and the other for PFS (p=0.002). A meta-analysis done on seven second-line studies showed no improvement with EGFR TKIs vs chemotherapy for progression-free survival (HR, 0.99; 95% CI 0.86-1.12, p=0.67) and overall survival (HR, 1.02; 95% CI, 0.95-1.09, p=0.56). One phase II study that compared erlotinib to dacomitinib showed significant results for dacomitinib for response rate (p=0.011) and for PFS (p=0.012). The Lung Lux 1 study examined the use of afatinib in the third- and fourth-line setting against a placebo. This study showed improved PFS (HR, 0.38; 95% CI, 0.31-0.48, p<0.0001) but no difference in overall survival (HR, 1.08; 95% CI, 0.86-1.35, p=0.74).

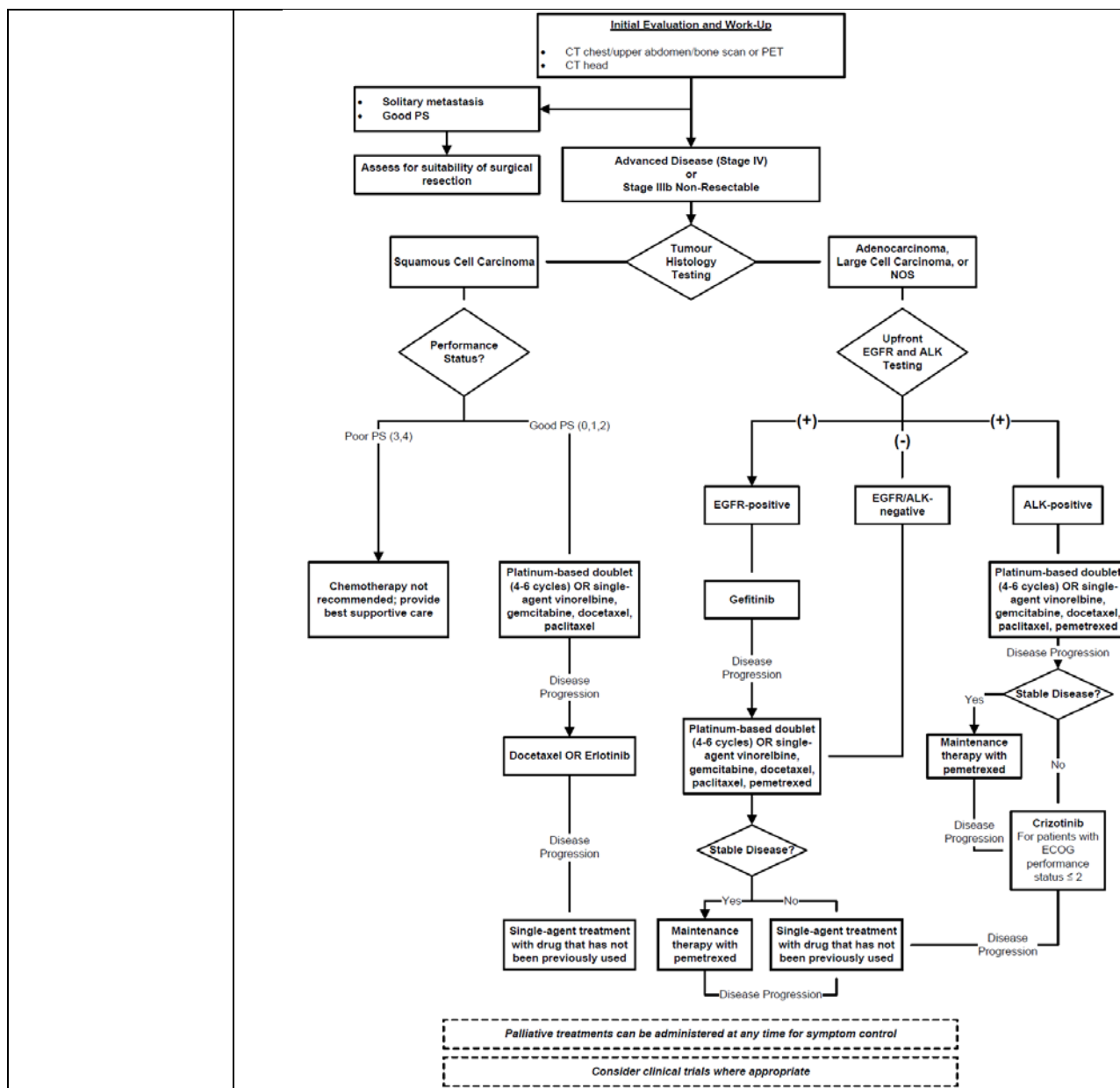
Recommendation 3 An EGFR TKI is recommended as an option for maintenance therapy in patients who have not progressed after four cycles of a platinum-doublet chemotherapy. No recommendation can be made with respect to the choice of gefitinib or erlotinib.

Qualifying Statements Trials have evaluated both erlotinib and gefitinib, but no trials directly compare these two agents as maintenance therapy.

	However, the strongest data would support the use of erlotinib in this setting, although the overall survival advantage is modest for both agents. There are competing strategies of maintenance chemotherapy without an EGFR TKI, such as pemetrexed, that are not addressed in this guideline. The recommendation for TKI above should not be taken as excluding these other strategies as reasonable options; as this evidence was not reviewed, no statement can be made for or against these other strategies. The Lung Disease Site Group (DSG) plans to develop a separate guideline on maintenance therapy as soon as possible. This recommendation applies to both EGFR mutation positive and wild-type patients. Key Evidence Six studies evaluated the use of an EGFR inhibitor in the maintenance setting . Two of the trials reported a statistically significant survival benefit with erlotinib: one for response rate (p=0.0006) when compared to placebo and one for progression-free survival when combined with bevacizumab against bevacizumab alone (p<0.001) . One study comparing erlotinib and gemcitabine did not report significance but found a higher response rate with erlotinib (15% vs 7%) and 9.1 months vs 8.3 months for overall survival . Two trials evaluating gefitinib found a statistically significant benefit for PFS in the maintenance setting, p<0.001 when combined with chemotherapy and against chemotherapy and p<0.0001 compared to a placebo. Another trial evaluated gefitinib and showed a higher response rate, but this was not significant (p=0.369). Recommendation 4 The most common toxicities from EGFR inhibitors were diarrhea and rash. Fatigue was also noted to be more prevalent with EGFR inhibitors. Rarer adverse events include interstitial lung disease (ILD). The newer TKIs (icotinib, dacomitinib and afatinib) were noted to have greater incidence of diarrhea, dermatitis and hepatotoxicity. Key Evidence Two randomized phase II trials , each involving more than 200 patients randomized to either 250 mg or 500 mg of gefitinib daily, identified that grade 3 or 4 toxicity was higher with the higher dose gefitinib. Interstitial lung disease-type events occurred in only one of the two trials, and only with 500 mg/day gefitinib (1% of patients) . One study comparing dacomitinib to erlotinib identified a greater predilection to diarrhea, dermatitis and paronychia with dacomitinib. One study comparing icotinib to gefitinib identified a greater incidence of elevated liver transaminases with gefitinib (12.6% vs 8%). T790M Ongoing Trials <table border="0"> <tr> <td data-bbox="413 1821 884 1984">Genius Study to Compare Efficacy and Safety of Gefitinib/ Pemetrexed With Pemetrexed Alone as Maintenance Therapy in Patients With Stage IV EGFR Mutation Negative or T790M Single Mutation Who Respond to Pemetrexed/ Platinum as First-</td> <td data-bbox="911 1821 1382 1984">The study aims to randomize 122 patients with advanced (Stage IV) EGFR mutation negative nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) who respond (CR/PR/SD) to 4 cycles of pemetrexed / cisplatin or pemetrexed/carboplatin as first-line</td> </tr> </table>	Genius Study to Compare Efficacy and Safety of Gefitinib/ Pemetrexed With Pemetrexed Alone as Maintenance Therapy in Patients With Stage IV EGFR Mutation Negative or T790M Single Mutation Who Respond to Pemetrexed/ Platinum as First-	The study aims to randomize 122 patients with advanced (Stage IV) EGFR mutation negative nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) who respond (CR/PR/SD) to 4 cycles of pemetrexed / cisplatin or pemetrexed/carboplatin as first-line
Genius Study to Compare Efficacy and Safety of Gefitinib/ Pemetrexed With Pemetrexed Alone as Maintenance Therapy in Patients With Stage IV EGFR Mutation Negative or T790M Single Mutation Who Respond to Pemetrexed/ Platinum as First-	The study aims to randomize 122 patients with advanced (Stage IV) EGFR mutation negative nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSCLC) who respond (CR/PR/SD) to 4 cycles of pemetrexed / cisplatin or pemetrexed/carboplatin as first-line		

	line Therapy NCT01579630	therapy. In order to achieve that, approximately 338 treatment naive patients with advanced non-squamous NSCLC need to be enrolled from around 5-7 investigational sites in Taiwan that have expertise in lung cancer diagnosis.
Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [1]. Non-small cell lung cancer - stage III. Alberta Health Services	1. Fragestellungen 1. What are the recommended treatment options for patients with operable stage III non-small cell lung cancer? 2. What are the recommended treatment options with curative intent for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer? 3. When is palliation recommended, and what are the recommend Update der Version von 2008	
	2. Methodik Grundlage der Leitlinie: systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval Population: NSCLC, adult patients over the age of 18 years Suchzeitraum: bis 2013 LoE/GoR: no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations Sonstige methodische Hinweise Kein formaler Konsensusprozess beschrieben Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline authors have not been remunerated for their contributions	
	4. Empfehlungen 2. Patients with a solitary metastasis as the basis for stage IV disease with good performance status and otherwise resectable and limited thoracic disease may benefit from more aggressive management, including surgical intervention and/or stereotactic radiotherapy. 3. Combination chemotherapy consisting of a platinum-based doublet is the standard of care for first-line treatment of advanced NSCLC (except for EGFR-positive patients; see recommendation 6 below). The combination of three chemotherapeutic agents for the first-line treatment of advanced NSCLC is not routinely recommended based on current evidence. 4. Therapy should be continued for four cycles in most patients, and not more than six cycles in responding patients.	

	5. Acceptable alternatives to combination chemotherapy include non-platinum doublets or monotherapy: • For patients with a borderline performance status (PS=2), single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is recommended over best supportive care alone. • For elderly patients who cannot tolerate a platinum-based combination, single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is associated with improved survival and quality of life when compared to best supportive care alone. However, elderly patients with a good performance status (PS=0-1) should receive combination chemotherapy with a platinum-based doublet. 6. First-line monotherapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor gefitinib is recommended for patients with EGFR mutation-positive NSCLC. 7. Testing for EGFR mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for first-line therapy with gefitinib, irrespective of their gender, ethnicity, and smoking status. 8. Second-line or subsequent chemotherapy options for advanced NSCLC include single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single agent treatment with a drug that has not been previously used. 9. Crizotinib has been approved for second-line treatment of patients who are positive for ALK-rearrangements from the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) and has also been approved for provincial coverage in Alberta. 10. Testing for ALK mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for second line therapy with crizotinib.
--	--



	<table><tr><th colspan="7">Table 1. Summary of Phase III Clinical Trials Assessing First-Line Monotherapy with Gefitinib or Erlotinib in Patients with Advanced NSCLC and Positive EGFR Mutational Status.</th></tr><tr><th>Author, Year</th><th>Inclusion Criteria</th><th>Disease Stage</th><th>N</th><th>Treatment</th><th>Median PFS (months)</th><th>Median OS (months)</th></tr><tr><td colspan="7">Gefitinib Therapy</td></tr><tr><td rowspan="2">Mitsudomi, 2010⁶¹ (West Japan Oncology Group)</td><td rowspan="2">CT-naïve, <75 years, PS 0-1, Japanese, EGFR-positive</td><td rowspan="2">IIIB, IV, or post-op recurrence</td><td>88</td><td>gefitinib 250mg/day q21 days x 3-6 cycles</td><td>9.2</td><td>30.9</td></tr><tr><td>89</td><td>cisplatin 80mg/m² + docetaxel 60mg/m² q21 days x 3-6 cycles</td><td>6.3 HR=0.489; 95% CI 0.336-0.71, p<0.001</td><td>not reached HR=1.638; 95% CI 0.749-3.582, p=0.211</td></tr><tr><td rowspan="2">Maemondo, 2010⁶² (North East Japan Study Group)</td><td rowspan="2">CT-naïve, <75 years, PS 0-1, EGFR-positive</td><td rowspan="2">IIIB, IV, or post-op recurrence</td><td>114</td><td>gefitinib 250mg/day q21 days</td><td>10.8</td><td>30.5</td></tr><tr><td>114</td><td>carboplatin AUC6 + paclitaxel 200mg/m² q21 days</td><td>5.4 HR=0.30; 95% CI 0.22-0.41, p<0.001</td><td>23.6 p=0.31</td></tr><tr><td rowspan="2">Mok, 2009⁶³ (IPASS)</td><td rowspan="2">CT-naïve, adeno-carcinoma, non- or former light smoker</td><td rowspan="2">IIIB, IV</td><td>132*</td><td>gefitinib 250mg/day q21 days x 6 cycles</td><td>9.5</td><td>21.6</td></tr><tr><td>129*</td><td>carboplatin AUC5-6 + paclitaxel 200mg/m² q21 days x 6 cycles</td><td>6.3 HR= 0.45; 95% CI 0.36-0.64, p<0.001</td><td>21.9 HR=1.002; 95% CI 0.756-1.328, p=0.990</td></tr><tr><td rowspan="2">Lee, 2009⁶⁹ (First SIGNAL)</td><td rowspan="2">CT-naïve, adeno-carcinoma, PS 0-2, never-smoker</td><td rowspan="2">IIIB, IV</td><td>26*</td><td>gefitinib 250mg/day</td><td>8.4</td><td>30.6</td></tr><tr><td>16*</td><td>cisplatin 80mg/m² day1, q21 days x 9 cycles + gemcitabine 1250mg/m² days1,8</td><td>6.7 HR=0.613; 95% CI 0.308-1.221, p=0.084</td><td>26.5 HR=0.823; 95% CI 0.352-1.922, p=0.648</td></tr><tr><td colspan="7">Erlotinib Therapy</td></tr><tr><td rowspan="2">Rosell, 2011⁶⁵ (EORTAC)</td><td rowspan="2">CT-naïve, PS 0-2, Caucasian, EGFR-positive</td><td rowspan="2">advanced</td><td>77</td><td>erlotinib</td><td>9.4</td><td>22.9</td></tr><tr><td>76</td><td>platinum-based chemotherapy</td><td>5.2 HR=0.42; p<0.0001</td><td>18.8 HR=0.80; p=0.42</td></tr><tr><td rowspan="2">Zhou, 2011⁶⁴</td><td rowspan="2">CT-naïve, EGFR-positive</td><td rowspan="2">IIIB, IV</td><td>82</td><td>erlotinib (150mg/d)</td><td>13.1</td><td rowspan="2">not reported</td></tr><tr><td>72</td><td>gemcitabine + carboplatin</td><td>4.6 HR=0.16; p<0.0001</td></tr><tr><td rowspan="2">Zhou, 2010⁶⁷ (OPTIMAL)</td><td rowspan="2">CT-naïve, PS 0-2, EGFR-positive</td><td rowspan="2">advanced</td><td>82</td><td>erlotinib 150 mg/day until unacceptable toxicity or PD</td><td>13.1</td><td rowspan="2">not reported</td></tr><tr><td>76</td><td>carboplatin AUC5 + gemcitabine 1000 mg/m² days 1,8 q21 days x 4 cycles</td><td>4.6 HR=0.16; 95% CI 0.10-0.26, p<0.0001</td></tr><tr><td colspan="7">Abbreviations. PFS=progression-free survival, OS=overall survival, CT=chemotherapy, PS=performance status, HR=hazard ratio, CI=95% confidence interval, AUC=area under the curve, PD=progressive disease. * Subset of patients in trial with positive EGFR mutational status; patients not pre-selected for mutational status.</td></tr></table>	Table 1. Summary of Phase III Clinical Trials Assessing First-Line Monotherapy with Gefitinib or Erlotinib in Patients with Advanced NSCLC and Positive EGFR Mutational Status.							Author, Year	Inclusion Criteria	Disease Stage	N	Treatment	Median PFS (months)	Median OS (months)	Gefitinib Therapy							Mitsudomi, 2010 ⁶¹ (West Japan Oncology Group)	CT-naïve, <75 years, PS 0-1, Japanese, EGFR-positive	IIIB, IV, or post-op recurrence	88	gefitinib 250mg/day q21 days x 3-6 cycles	9.2	30.9	89	cisplatin 80mg/m ² + docetaxel 60mg/m ² q21 days x 3-6 cycles	6.3 HR=0.489; 95% CI 0.336-0.71, p<0.001	not reached HR=1.638; 95% CI 0.749-3.582, p=0.211	Maemondo, 2010 ⁶² (North East Japan Study Group)	CT-naïve, <75 years, PS 0-1, EGFR-positive	IIIB, IV, or post-op recurrence	114	gefitinib 250mg/day q21 days	10.8	30.5	114	carboplatin AUC6 + paclitaxel 200mg/m ² q21 days	5.4 HR=0.30; 95% CI 0.22-0.41, p<0.001	23.6 p=0.31	Mok, 2009 ⁶³ (IPASS)	CT-naïve, adeno-carcinoma, non- or former light smoker	IIIB, IV	132*	gefitinib 250mg/day q21 days x 6 cycles	9.5	21.6	129*	carboplatin AUC5-6 + paclitaxel 200mg/m ² q21 days x 6 cycles	6.3 HR= 0.45; 95% CI 0.36-0.64, p<0.001	21.9 HR=1.002; 95% CI 0.756-1.328, p=0.990	Lee, 2009 ⁶⁹ (First SIGNAL)	CT-naïve, adeno-carcinoma, PS 0-2, never-smoker	IIIB, IV	26*	gefitinib 250mg/day	8.4	30.6	16*	cisplatin 80mg/m ² day1, q21 days x 9 cycles + gemcitabine 1250mg/m ² days1,8	6.7 HR=0.613; 95% CI 0.308-1.221, p=0.084	26.5 HR=0.823; 95% CI 0.352-1.922, p=0.648	Erlotinib Therapy							Rosell, 2011 ⁶⁵ (EORTAC)	CT-naïve, PS 0-2, Caucasian, EGFR-positive	advanced	77	erlotinib	9.4	22.9	76	platinum-based chemotherapy	5.2 HR=0.42; p<0.0001	18.8 HR=0.80; p=0.42	Zhou, 2011 ⁶⁴	CT-naïve, EGFR-positive	IIIB, IV	82	erlotinib (150mg/d)	13.1	not reported	72	gemcitabine + carboplatin	4.6 HR=0.16; p<0.0001	Zhou, 2010 ⁶⁷ (OPTIMAL)	CT-naïve, PS 0-2, EGFR-positive	advanced	82	erlotinib 150 mg/day until unacceptable toxicity or PD	13.1	not reported	76	carboplatin AUC5 + gemcitabine 1000 mg/m ² days 1,8 q21 days x 4 cycles	4.6 HR=0.16; 95% CI 0.10-0.26, p<0.0001	Abbreviations. PFS=progression-free survival, OS=overall survival, CT=chemotherapy, PS=performance status, HR=hazard ratio, CI=95% confidence interval, AUC=area under the curve, PD=progressive disease. * Subset of patients in trial with positive EGFR mutational status; patients not pre-selected for mutational status.						
Table 1. Summary of Phase III Clinical Trials Assessing First-Line Monotherapy with Gefitinib or Erlotinib in Patients with Advanced NSCLC and Positive EGFR Mutational Status.																																																																																																															
Author, Year	Inclusion Criteria	Disease Stage	N	Treatment	Median PFS (months)	Median OS (months)																																																																																																									
Gefitinib Therapy																																																																																																															
Mitsudomi, 2010 ⁶¹ (West Japan Oncology Group)	CT-naïve, <75 years, PS 0-1, Japanese, EGFR-positive	IIIB, IV, or post-op recurrence	88	gefitinib 250mg/day q21 days x 3-6 cycles	9.2	30.9																																																																																																									
			89	cisplatin 80mg/m ² + docetaxel 60mg/m ² q21 days x 3-6 cycles	6.3 HR=0.489; 95% CI 0.336-0.71, p<0.001	not reached HR=1.638; 95% CI 0.749-3.582, p=0.211																																																																																																									
Maemondo, 2010 ⁶² (North East Japan Study Group)	CT-naïve, <75 years, PS 0-1, EGFR-positive	IIIB, IV, or post-op recurrence	114	gefitinib 250mg/day q21 days	10.8	30.5																																																																																																									
			114	carboplatin AUC6 + paclitaxel 200mg/m ² q21 days	5.4 HR=0.30; 95% CI 0.22-0.41, p<0.001	23.6 p=0.31																																																																																																									
Mok, 2009 ⁶³ (IPASS)	CT-naïve, adeno-carcinoma, non- or former light smoker	IIIB, IV	132*	gefitinib 250mg/day q21 days x 6 cycles	9.5	21.6																																																																																																									
			129*	carboplatin AUC5-6 + paclitaxel 200mg/m ² q21 days x 6 cycles	6.3 HR= 0.45; 95% CI 0.36-0.64, p<0.001	21.9 HR=1.002; 95% CI 0.756-1.328, p=0.990																																																																																																									
Lee, 2009 ⁶⁹ (First SIGNAL)	CT-naïve, adeno-carcinoma, PS 0-2, never-smoker	IIIB, IV	26*	gefitinib 250mg/day	8.4	30.6																																																																																																									
			16*	cisplatin 80mg/m ² day1, q21 days x 9 cycles + gemcitabine 1250mg/m ² days1,8	6.7 HR=0.613; 95% CI 0.308-1.221, p=0.084	26.5 HR=0.823; 95% CI 0.352-1.922, p=0.648																																																																																																									
Erlotinib Therapy																																																																																																															
Rosell, 2011 ⁶⁵ (EORTAC)	CT-naïve, PS 0-2, Caucasian, EGFR-positive	advanced	77	erlotinib	9.4	22.9																																																																																																									
			76	platinum-based chemotherapy	5.2 HR=0.42; p<0.0001	18.8 HR=0.80; p=0.42																																																																																																									
Zhou, 2011 ⁶⁴	CT-naïve, EGFR-positive	IIIB, IV	82	erlotinib (150mg/d)	13.1	not reported																																																																																																									
			72	gemcitabine + carboplatin	4.6 HR=0.16; p<0.0001																																																																																																										
Zhou, 2010 ⁶⁷ (OPTIMAL)	CT-naïve, PS 0-2, EGFR-positive	advanced	82	erlotinib 150 mg/day until unacceptable toxicity or PD	13.1	not reported																																																																																																									
			76	carboplatin AUC5 + gemcitabine 1000 mg/m ² days 1,8 q21 days x 4 cycles	4.6 HR=0.16; 95% CI 0.10-0.26, p<0.0001																																																																																																										
Abbreviations. PFS=progression-free survival, OS=overall survival, CT=chemotherapy, PS=performance status, HR=hazard ratio, CI=95% confidence interval, AUC=area under the curve, PD=progressive disease. * Subset of patients in trial with positive EGFR mutational status; patients not pre-selected for mutational status.																																																																																																															
Azzoli et al., 2010 [3]. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer	Fragestellung To update its recommendations on the use of chemotherapy for advanced stage non–small-cell lung cancer (NSCLC), ASCO convened an Update Committee of its Treatment of Unresectable NSCLC Guideline Expert Panel. ASCO first published a guideline on this topic in 1997 ¹ and updated it in 2003. ² The current version covers treatment with chemotherapy and biologic agents and molecular markers for stage IV NSCLC and reviews literature published from 2002 through May 2009. Methodik The recommendations in this guideline were developed primarily on the basis of statistically significant improvements in overall survival (OS) documented in prospective RCTs. Treatment strategies demonstrated to improve only progression-free survival (PFS) prompted greater scrutiny regarding issues such as toxicity and quality of life. Suchzeitraum: 2002 bis 07/2008 GoR, LoE Keine Angabe in der zusammenfassenden Darstellung (vgl. Anlage 3) Empfehlungen																																																																																																														

The recommendations are designated as follows: First-line therapy recommendations begin with A, second-line recommendations with B, third-line recommendations with C, and molecular analysis recommendations with D.

First-Line Chemotherapy In this summary, the term chemotherapy refers to any anticancer drug, regardless of its mechanism of action (ie, cytotoxic and biologic drugs are included).

Recommendation A1. Evidence supports the use of chemotherapy in patients with stage IV non–small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Zubrod PS 0, 1, and possibly 2. (Note: Stage IV as defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project, for the seventh edition of the TNM Classification of Malignant Tumors.)

Recommendation A2. In patients with PS 0 or 1, evidence supports using a combination of two cytotoxic drugs for firstline therapy. Platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate, and marginally superior in OS. Nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy. Recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy.

Recommendation A3. Available data support use of singleagent chemotherapy in patients with a PS of 2. Data are insufficient to make a recommendation for or against using a combination of two cytotoxic drugs in patients with a PS of 2. **Comment.** PS is the most important prognostic factor for patients with stage IV NSCLC; patients with a PS of 0 to 1 live longer than patients with a PS of 2, regardless of therapy. Use of single-agent vinorelbine, docetaxel, or paclitaxel has led to improved survival in phase III comparisons versus best supportive care in patients with a PS of 0 to 2. Because of concerns about toxicity and drug tolerance, patients with stage IV NSCLC and a PS of 2 are routinely excluded from prospective trials of novel

Recommendation A4. The evidence does not support the selection of a specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone. **Comment.** Clinical trial data since the 2003 update reinforce the recommendation that age alone should not be used to select chemotherapy for patients with stage IV NSCLC. Older patients may experience more toxicity from cytotoxic chemotherapy than younger patients but may garner an equal amount of benefit. The guideline emphasizes that physiologic age and PS are more important in treatment selection.

Recommendation A5. The choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that may be combined with platinum include the third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. The evidence suggests that cisplatin combinations have a higher response rate than carboplatin and may

improve survival when combined with third-generation agents. Carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia. **Comment.** Cisplatin is slightly more effective than carboplatin but also has more adverse effects. Therefore, either is acceptable, depending on the individual.

Recommendation A6. In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is not responding to treatment. Two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles. For patients who have stable disease or who respond to first-line therapy, evidence does not support the continuation of cytotoxic chemotherapy until disease progression or the initiation of a different chemotherapy before disease progression. **Comment.** With the advent of drugs that improve survival for patients with progressive cancer after first-line chemotherapy (ie, second-line drugs), there is renewed interest in whether initiation of a non-cross-resistant drug immediately after completion of first-line therapy may improve survival. There have been some preliminary results on such a strategy, but until more mature data are presented showing a survival benefit, these results suggest that PFS, but not OS, may be improved either by continuing an effective chemotherapy beyond four cycles or by immediately initiating alternative chemotherapy. The improvement in PFS is tempered by an increase in adverse effects from additional cytotoxic chemotherapy. Special announcement: The FDA approved a new indication for pemetrexed for maintenance therapy in patients with advanced NSCLC on July 2, 2009, when this guideline went to press. The data supporting this change were recently presented and were outside the scope of the comprehensive data review for this guideline. The recommendation on maintenance therapy in this guideline will be updated pending consideration of recently published relevant data.

Recommendation A7. In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy. In unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy. The first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating *EGFR* mutations. If *EGFR* mutation status is negative or unknown, then cytotoxic chemotherapy is preferred (see Recommendation A2). **Comment.** There is no current evidence that adding an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor to cytotoxic chemotherapy as first-line treatment is beneficial. In addition, there is no current evidence that erlotinib monotherapy is beneficial in the first-line setting in unselected patients. There is evidence that first-line gefitinib monotherapy improves PFS and has less adverse events compared with carboplatin and paclitaxel in patients of Asian ethnicity who are former or light smokers or have never smoked. In a recent trial, patients with tumors with *EGFR* mutations receiving gefitinib experienced longer PFS, and those whose tumors lacked

EGFR mutations had longer PFS with chemotherapy. The *EGFR* mutation status of most patients' tumors, however, is negative or unknown. Current evidence is insufficient to recommend the routine use of molecular markers to select systemic treatment for patients with metastatic NSCLC (Recommendation D1). In cases in which the *EGFR* mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred.

Recommendation A8. Based on the results of one large phase III RCT, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab, 15 mg/kg every 3 weeks, to carboplatin/ paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS greater than 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression. **Comment.** Because of bleeding events and deaths observed in earlier clinical trials using bevacizumab for NSCLC, use of this drug was restricted in phase III testing, which informed the list of exclusion criteria in the recommendation. A recent trial suggested that there may be differences in outcomes depending on which chemotherapy regimen is combined with bevacizumab and also suggested that a lower dose of bevacizumab may be as effective as a high dose; however, OS benefit has not yet been shown from combining bevacizumab with other cytotoxic chemotherapy regimens. The duration recommendation is based on the design of RCTs of bevacizumab. The optimal duration of bevacizumab beyond chemotherapy has not yet been determined.

Recommendation A9. On the basis of the results of one large phase III RCT, clinicians may consider the addition of cetuximab to cisplatin/ vinorelbine in first-line therapy in patients with an *EGFR*-positive tumor as measured by immuno- histochemistry. Cetuximab may be continued, as tolerated, until disease progression. **Comment.** Eligibility for this phase III RCT required that all patients have their tumor tested for *EGFR* expression by immunohistochemistry and that at least one tumor cell stained positive. This trial showed a benefit in OS and response rate with the addition of cetuximab to this chemotherapy doublet. The OS benefit may not directly translate to all chemotherapy regimens. The duration recommendation is based on the design of RCTs on cetuximab. However, the optimal duration of treatment with cetuximab beyond chemotherapy is not known.

Second-Line Chemotherapy Recommendation B1. Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy. **Comment.** In addition to considering optimal regimen, the guideline evaluated data on schedules of administration for second- line therapy, which were available only for docetaxel. These data do not show any differences in efficacy of docetaxel based on schedule. A weekly schedule appears less toxic than a schedule of every 3 weeks, especially for hematologic toxicities. The data on

	combination biologic therapy as second-line therapy are limited to the combination of bevacizumab and erlotinib. At publication time, there were no published RCTs with positive results for OS using this combination. There are no data available on the optimal duration of second-line therapy. Phase III clinical trials of docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed allowed patients to continue chemotherapy, as tolerated, until disease progression. Recommendation B2. The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone. Comment. There is a paucity of research on people considered elderly who are receiving second-line therapy. The available evidence shows that benefits and toxicity do not differ by age. Third-Line Chemotherapy Recommendation C1. When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with PS of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib. Comment. This recommendation is based on the registration trial for erlotinib (Recommendation B1). This trial included participants who had received one or two prior regimens, and an analysis of survival showed no significant difference between prior numbers of regimens. Recommendation C2. The data are not sufficient to make a recommendation for or against using a cytotoxic drug as thirdline therapy. These patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care. Comment. Only a retrospective analysis was available on this issue. It found survival and response rates decreased with each subsequent regimen. Patients receiving third- and fourth fourthline cytotoxic therapy have infrequent responses, the responses are of short duration, and the toxicities are considerable.
Azzoli et al., 2012 [4]. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer	Fragestellung An American Society of Clinical Oncology (ASCO) focused update updates a single recommendation (or subset of recommendations) in advance of a regularly scheduled guideline update. This document updates one recommendation of the ASCO Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) regarding switch maintenance chemotherapy.
	Methodik <i>focused update</i>: zu Azzoli et al. 2010 S Suchzeitraum: bis 11/2009
	Empfehlungen <i>Intervention</i> Switch maintenance (alternative therapy administered to patients who have undergone first-line therapy for specified number of cycles [usually four to six] and experienced response or achieved stable disease). Recommendation In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles

	in patients whose disease is stable but not responding to treatment. Two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles. For patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with an alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered. Limitations of these data are such that a break from cytotoxic chemotherapy after a fixed course is also acceptable, with initiation of secondline chemotherapy at disease progression. Zusammenfassung der aktualisierten Empfehlungen (2011): Vgl. <i>Anlage</i> dieser Synopse														
de Marinis F et al., 2011 [11]. Treatment of advanced non-small-cell-lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines	1. Fragestellung AIOT (Italian Association of Thoracic Oncology) produces up-to-date, clinical practice guidelines for the management of lung cancer in Italy. Guidelines were developed by answering clinically relevant questions. Here we report only major clinical issues concerning the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Here we report only eight clinical questions regarding the management of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) which have been subsequently updated for this manuscript on December 2010. 2. Methodik Systematische Literatursuche und formaler Konsensusprozess Suchzeitraum: 2004 bis 2009 LoE, GoR Table 1 Level of evidence and strength of recommendation. <table> <tr> <th>Level of evidence</th><th>Strength of recommendation</th></tr> <tr> <td>Ia</td><td>Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials</td></tr> <tr> <td>Ib</td><td>Evidence from at least one randomized controlled trial</td></tr> <tr> <td>IIa</td><td>Evidence from at least one controlled study without randomization</td></tr> <tr> <td>IIb</td><td>Evidence from at least one other type of quasi-experimental study</td></tr> <tr> <td>III</td><td>Evidence from observational studies</td></tr> <tr> <td>IV</td><td>Evidence from expert committee reports or experts</td></tr> </table> 3. Empfehlungen Platinum-based (cisplatin or carboplatin) chemotherapy is the standard treatment for adult patients with advanced NSCLC, with good performance status (PS 0-1). Chemotherapy should be stopped at disease progression or after 4 cycles in patients who do not obtain an objective response, and continued for maximum 6 cycles in patients achieving an objective response. Treatment options are different according to tumour histotype (squamous versus non squamous). A. Treatment options for patients with squamous tumour Patients with advanced squamous NSCLC are eligible for firstline platinum-based doublets with a third-generation drug, with the exception of pemetrexed. B. Treatment options for patients with non-squamous tumours	Level of evidence	Strength of recommendation	Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials	Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial	IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization	IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study	III	Evidence from observational studies	IV	Evidence from expert committee reports or experts
Level of evidence	Strength of recommendation														
Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials														
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial														
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization														
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study														
III	Evidence from observational studies														
IV	Evidence from expert committee reports or experts														

	Patients with advanced non-squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, including pemetrexed. Bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel or cisplatin plus gemcitabine is a further option for patients considered eligible to this therapy. Carboplatin plus paclitaxel should be considered the chemotherapy backbone [or bevacizumab. (LoE IA GoR A) 3.2. Question 2, Cisplatin or carboplatin for first-line treatment? Several randomized trials compared cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in advanced NSCLC. Those trials were Included in two meta-analyses. The one based on individual patient data showed a statistically significant increase in objective response rate with cisplatin. Difference in overall survival between the two drugs did not reach statistical significance, although carboplatin was associated with a statistically significant increase in mortality In patients with non-squamous tumours and in patients receiving third-generation regimens. As expected, cisplatin was associated with higher Incidence of nausea, vomiting and renal toxicity, whilst carboplatin was associated with higher incidence of thrombocytopenia. Based on these data, cisplatin-containing third-generation regimens represent the standard treatment for patients with advanced NSCLC. 3.2.1. Recommendations Third-generation cisplatin-based regimens are recommended for the treatment of advanced NSCLC patients, with PS 0-1 and without major co-morbidities. Where the use of cisplatin is contra-indicated third-generation carboplatin-based regimens are a valid therapeutic option. (LoE IA, GoR A) 3.3.1. Recommendations Gefitinib is recommended as first-line therapy of patients with EGFR mutation positive NSCLC EGFR analysis is recommended, if adequate tumour sample is available, especially in patients selected on the basis of clinical and/or pathological characteristics known to be associated with higher frequency of EGFR mutation (never or former smokers, adenocarcinoma). (LoE IB, GoR A) 3.4.1. Recommendations in patients with advanced non-squamous NSCLC who have an objective response or a stable disease after completing first-line treatment consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, not including pemetrexed, maintenance therapy with pemetrexed can be considered (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. (LoE B, GoR A) in patients with all histotypes advanced NSCLC who have stable disease after completing first-line chemotherapy consisting of 4 cycles of platinum-based chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib can be considered (if allowed by reimbursement procedures) and discussed with patients. (LoE B, GoR A) 3.5.1. Recommendations In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC, single-agent treatment with a third-generation drug is the recommended option for clinical practice. (LoE IA, GoR A) In
--	---

elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC and PS 0-1, without major co-morbidities and with adequate organ function, platinum-based chemotherapy with attenuated doses of cisplatin or carboplatin can be considered. **(LoE B; GoR A)** In elderly patients (older than 70 years), with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IA, GoR A)**

3.6.1. Recommendations First-line chemotherapy is recommended in patients with advanced NSCLC and ECOG PS 2 because it is associated with a significant benefit in overall survival and quality of life, compared to BSC alone. **(LoE IA, GoR A)** Single-agent third-generation drug is a reasonable option. Combination chemotherapy with carboplatin or low doses of cisplatin is a reasonable alternative. **(LoE 1/B, GoR B)** In PS 2 patients, with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IB, GoR A)**

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

3.8.1. Recommendations In patients with advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line treatment chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or erlotinib should be offered. There are no conclusive data to help the choice between chemotherapy and erlotinib. **(LoE IB, GoR A)** • In patients with advanced NSCLC, with progressive disease after second-line treatment erlotinib is the drug of choice, if not administered previously, because it is the only approved for use in clinical practice as third-line treatment **(LoE IB, GoR A)**

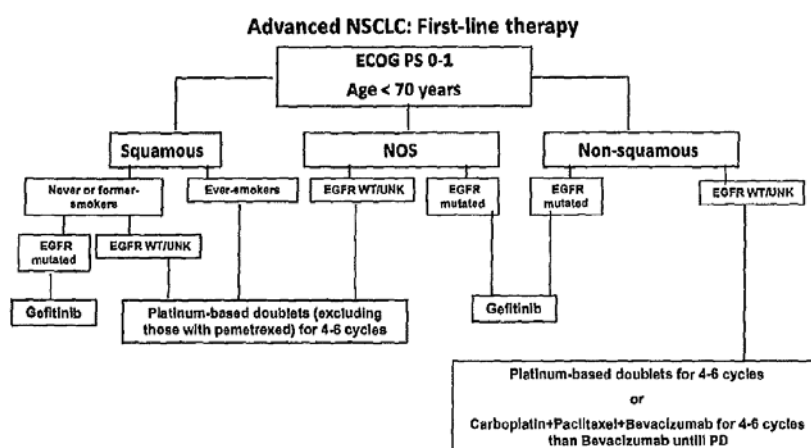


Fig. 1. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N: otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

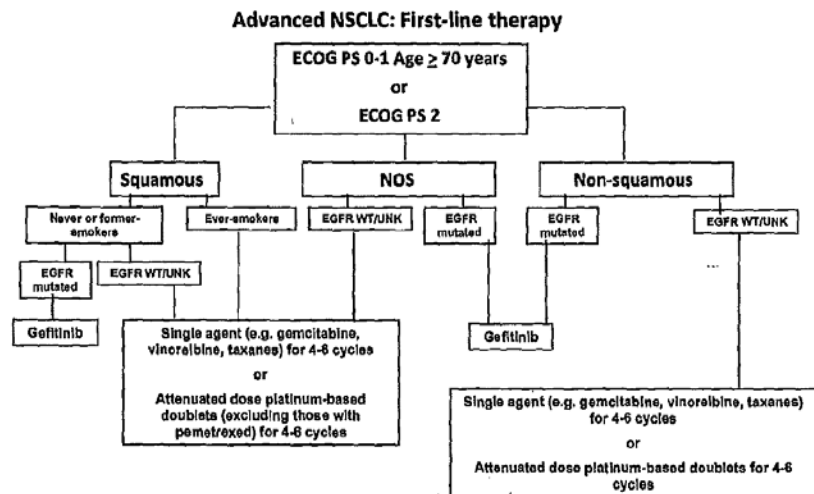


Fig. 2. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in special patients population (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

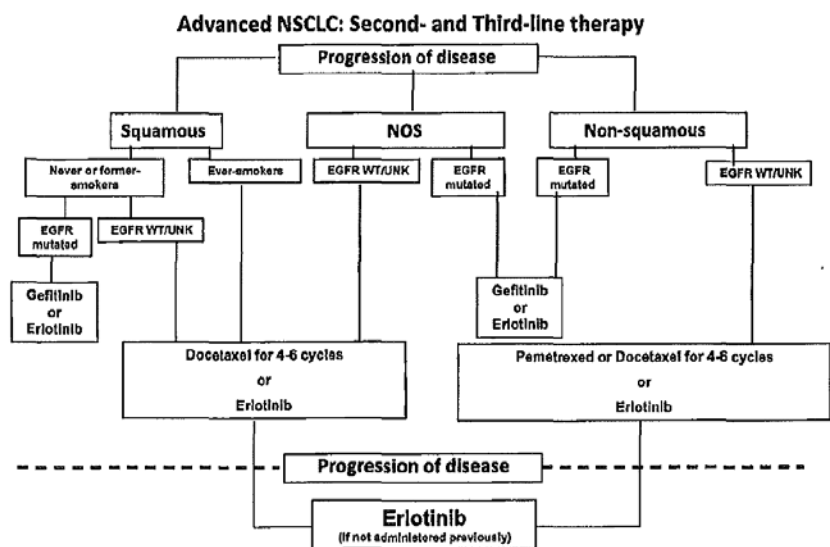


Fig. 3. Suggested algorithm for second- and third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011 [25].

The diagnosis and treatment of lung cancer (CG121)

1. Fragestellung

It offers evidence-based advice on the care and treatment of people with lung cancer.

2. Methodik

Grundlage der Leitlinie: evidenz- und konsensbasierte Aktualisierung, Entwicklergruppe: „team of health professionals, lay representatives and technical experts“, systematische Literatursuche und –bewertung, formaler Konsensprozess, Expertenreview

Update: erste Version von 2005, “This guideline will shortly be checked to see if it needs updating,

Next review date: March 2016

Suchzeitraum: July 2010

LoE/GoR: In den ‘qualifying statements’ beschrieben: „covering the strength

	of evidence, the degree of consensus". Bei niedriger Evidenzqualität bzw. fehlender Evidenz informale Konsentierung. "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations." <i>Sonstige Hinweise:</i> • <i>At the start of the guideline development process all GDG members' interests were recorded on a standard declaration form that covered consultancies, fee-paid work, share-holdings, fellowships and support from the healthcare industry. At all subsequent GDG meetings, members declared new, arising conflicts of interest which were always recorded</i>
	3. Freitext/Empfehlungen/Hinweise <u>6 Chemotherapy for NSCLC</u> <i>Recommendations</i> • Chemotherapy should be offered to patients with stage III or IV NSCLC and good performance status (WHO 0, 1 or a Karnofsky score of 80–100), to improve survival, disease control and quality of life. [2005] • Chemotherapy for advanced NSCLC should be a combination of a single third generation drug (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine) plus a platinum drug. Either carboplatin or cisplatin may be administered, taking account of their toxicities, efficacy and convenience. [2005] • Patients who are unable to tolerate a platinum combination may be offered single-agent chemotherapy with a third-generation drug. [2005] • Docetaxel monotherapy should be considered if second-line treatment is appropriate for patients with locally advanced or metastatic NSCLC in whom relapse has occurred after previous chemotherapy. [2005] <u>Gefitinib</u> • Refer to 'Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer' (NICE technology appraisal guidance 192 [2010]), available at www.nice.org.uk/guidance/TA192 <u>Pemetrexed</u> • Refer to 'Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer' (NICE technology appraisal guidance 181 [2010]), available at www.nice.org.uk/guidance/TA181 <u>Erlotinib</u> • Refer to 'Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer' (NICE technology appraisal guidance 162 [2008]), available at www.nice.org.uk/guidance/TA162

Greenhalgh J et al. 2015 [15]. Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed follow ing prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation	Fragestellung HTA Methodik Population: advanced NSCLC Intervention: Gefitinib, Erlotinib Komparator: gegeneinander, gegen Docetexal oder BSC Endpunkte: ORR, OS, PFS, QoL Suchzeitraum: bis 03 /2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (Erlotinib vs. Chemo = 3; Erlotinib vs. BSC = 1; Gefitinib vs. Erlotinib = 1; Gefitinib vs. Chemo = 6; Gefitinib vs. BSC = 1) Ergebnisdarstellung No trials were identified that were conduced in a population of solely EGFR M + patients. Limited EGFR mutation Status data were retrospectively derived from relatively small rubgroup analyses of RCTs that induded patients of unknown EGFR mutation Status at the time of randomisation. Four Studies reported OS outcomes none of which was statistically significantly different for anyof the comparissonsdescribed. Five Studies reported PFS, but only one trial found a statistically significant improverment for any comparison considered, and the results favoured gefitinib over docetaxel. Anmerkungen/Fazit der Autoren lthe lack of dinical data available for distinct patient populations limited the condusions of the assessment. Future trials should distinguish between patients with B3FR M + and B3FR M- disease.
Breuer J et al., 2013 [5]. Afatinib (Giotrif®) for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s)	Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft Afatinib (Giotrif®) as monotherapy is indicated for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutations. Current treatment Modalities for the treatment of NSCLC which are generally used are surgery, radiation therapy, chemotherapy and targeted therapy. Depending on disease status, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status and prognostic factors, these treatments can be used either alone or in combination [12]. First-line therapy of advanced NSCLC depends on a number of factors, such as tumour stage, histo-pathological subtype and performance status. Current treatment options for the first-line therapy of patients with advanced or metastatic lung cancer are: double-agent chemotherapy regimen based on a platinum compound (cisplatin, carboplatin) in addition to one out of numerous other substances (paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine or docetaxel and pemetrexed) □ other chemotherapy regimens: due to the toxicity of platinum-based regimens, other drug combinations can be used (gemcitabine + docetaxel/paclitaxel/vinorelbine/pemtrexed, paclitaxel + vinorelbine) □ single-agent chemotherapy as first-line treatment may be used for elderly patients □ targeted therapies: EGFR inhibitors (erlotinib, gefitinib), monoclonal antibodies (bevacizumab) □ a combined modality approach. If patients are EGFR mutational status positive, EGFR-TK inhibitors

	(e.g. erlotinib, gefitinib) are increasingly used as standard first-line therapy, whereas patients with either unknown EGFR status or without EGFR mutation receive chemotherapy doublets, either alone or in combination with a monoclonal antibody (bevacizumab). If patients with driver mutations have initially been treated with chemotherapy, targeted therapy with a specific inhibitor is indicated after progression on the initial chemotherapy regimen either alone or in combination with chemotherapy [15, 16]. [10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (V 2.2013). 2013 [24.09.2013]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. [12] Lilenbaum R. Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer. 2013 [26.09.2013]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?detectedLanguage=en&source=search_result&search=therapy+nscl&selectedTitle=3~150&provider=noProvider. [15] Lilenbaum R. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. 2013 [26.09.2013]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor?detectedLanguage=en&source=search_result&search=first+line+therapy+nscl&selectedTitle=8~150&provider=noProvider. [17] Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15).
NICE, 2014 [24]. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, TA 310.	Guidance Afatinib is recommended as an option, within its marketing authorisation, for treating adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer only if: the tumour tests positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation and the person has not previously had an EGFR-TK inhibitor and the manufacturer provides afatinib with the discount agreed in the patient access scheme. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutationpositive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer The Appraisal Committee considered evidence submitted by the manufacturer of afatinib and a review of this submission by the Evidence Review Group. Because there was no head-to-head randomised controlled trial comparing the effectiveness of afatinib with erlotinib or gefitinib for progression-free survival or overall survival, the manufacturer presented a mixed treatment comparison. This was based on a previous mixed treatment comparison conducted for Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-smallcell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 192), which was adapted to include data on the effectiveness of afatinib based on the LUXLung 3 and 6 studies and erlotinib. The studies used to populate the mixed treatment comparison were identified through systematic review. The manufacturer identified 20 randomised controlled trials, 4 of which included gefitinib (first SIGNAL trial, IPASS trial, Mitsudomi 2010, Maemondo 2010) and 1 that included erlotinib (EURTAC trial). Clinical effectiveness The Committee discussed current clinical practice for treating EGFR mutationpositive locally advanced or metastatic NSCLC. The clinical specialists highlighted that the standard first choice of treatment for NSCLC with EGFR positive tyrosine kinase mutations was a tyrosine kinase inhibitor, which is in line with Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 258) and Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 192). The

	Committee was also aware of evidence presented in the manufacturer's submission which stated that 99% of eligible patients receive either erlotinib or gefitinib as a first-line treatment. The Committee concluded that treatment with erlotinib and gefitinib is standard practice for most people presenting with EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic NSCLC. Conclusion: The Committee concluded that on balance afatinib is likely to have similar clinical efficacy to erlotinib and gefitinib.
NICE 2015 [26]. Erlotinib and gefitinib for treating nonsmall-cell lung cancer that has progressed after prior chemotherapy. Technology appraisal guidance	This guidance replaces TA175 and TA162. 1.1 Erlotinib is recommended as an option for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer that has progressed in people who have had non-targeted chemotherapy because of delayed confirmation that their tumour is epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation-positive, only if the company provides erlotinib with the discount agreed in the patient access scheme revised in the context of NICE technology appraisal guidance 258. 1.2 Erlotinib is recommended as an option for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer that has progressed after non-targeted chemotherapy in people with tumours of unknown EGFR-TK mutation status, only if: the result of an EGFR-TK mutation diagnostic test is unobtainable because of an inadequate tissue sample or poor-quality DNA and the treating clinician considers that the tumour is very likely to be EGFR-TK mutation-positive and the person's disease responds to the first 2 cycles of treatment with erlotinib and the company provides erlotinib with the discount agreed in the patient access scheme revised in the context of NICE technology appraisal guidance 258. 1.3 Erlotinib is not recommended for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer that has progressed after non-targeted chemotherapy in people with tumours that are EGFR-TK mutation-negative. 1.4 Gefitinib is not recommended for treating locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer that has progressed after non-targeted chemotherapy in people with tumours that are EGFR-TK mutation-positive. 1.5 People whose treatment with erlotinib or gefitinib is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

Recherchestrategien

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 12.10.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw
3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
4	advanced:ti,ab,kw or metastat*:ti,ab,kw or metastas*:ti,ab,kw or recurren*:ti,ab,kw or relaps*:ti,ab,kw
5	#2 and #3 and #4
6	nsccl*:ti,ab,kw
7	#1 or #5 or #6
8	#7 from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.10.2015

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]
2	((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]
3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]
7	#5 AND #6
8	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
9	#7 AND #8
10	(#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
11	(#9) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
12	#10 OR #11
13	(#12) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/13"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.10.2015

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH]
2	((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract]
3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp])
7	(#6) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/13"[PDAT])

Anlagen

Anlage 1: Levels of Evidence and Grades of Recommendation, aus: SIGN 2014

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High quality systematic reviews of case control or cohort studies
2 ⁺⁺	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Anlage 2: Standard Treatment Options for NSCLC aus: *National Cancer Institut 2014*

Table 11. Standard Treatment Options for NSCLC

[Enlarge](#)

Stage (TNM Staging Criteria)		Standard Treatment Options
Occult NSCLC		Surgery
Stage o NSCLC		<u>Surgery</u>
		<u>Endobronchial therapies</u>
Stages IA and IB NSCLC		<u>Surgery</u>
		<u>Radiation therapy</u>
Stages IIA and IIB NSCLC		<u>Surgery</u>
		<u>Neoadjuvant chemotherapy</u>
		<u>Adjuvant chemotherapy</u>
		<u>Radiation therapy</u>
Stage IIIA NSCLC	Resected or resectable disease	<u>Surgery</u>
		<u>Neoadjuvant therapy</u>
		<u>Adjuvant therapy</u>
	Unresectable disease	<u>Radiation therapy</u>
		<u>Chemoradiation therapy</u>
	Superior sulcus tumors	<u>Radiation therapy alone</u>
		<u>Radiation therapy and surgery</u>
		<u>Concurrent chemotherapy with radiation therapy and surgery</u>
		<u>Surgery alone (for selected patients)</u>
	Tumors that invade the chest wall	<u>Surgery</u>
		<u>Surgery and radiation therapy</u>
		<u>Radiation therapy alone</u>
		<u>Chemotherapy combined with radiation therapy and/or surgery</u>
Stage IIIB NSCLC		<u>Sequential or concurrent chemotherapy and radiation therapy</u>
		Chemotherapy followed by surgery (for selected patients)
		<u>Radiation therapy alone</u>
Stage IV NSCLC		<u>Cytotoxic combination chemotherapy (first line)</u>
		<u>Combination chemotherapy with bevacizumab or cetuximab</u>
		<u>EGFR tyrosine kinase inhibitors (first line)</u>
		EML4-ALK inhibitors in patients with EML-ALK translocations

Stage (TNM Staging Criteria)	Standard Treatment Options
	<u>Maintenance therapy following first-line chemotherapy</u>
	<u>Endobronchial laser therapy and/or brachytherapy (for obstructing lesions)</u>
	<u>External-beam radiation therapy</u> (primarily for palliation of local symptomatic tumor growth)
Recurrent NSCLC	<u>Radiation therapy</u> (for palliation)
	<u>Chemotherapy or kinase inhibitors alone</u>
	<u>EGFR inhibitors in patients with/without EGFR mutations</u>
	<u>EML4-ALK inhibitors in patients with EML-ALK translocations</u>
	<u>Surgical resection of isolated cerebral metastasis</u> (for highly selected patients)
	<u>Laser therapy or interstitial radiation therapy (for endobronchial lesions)</u>
	<u>Stereotactic radiation surgery</u> (for highly selected patients)

Anlage 3: Summary of Recommendations aus Azzoli et. al 2011

Table 1. Summary of Recommendations	
Recommendation	Summary
A. First-line chemotherapy	
A1	Evidence supports use of chemotherapy in patients with stage IV* NSCLC with ECOG/Zubrod performance status of 0, 1, possibly 2
A2	In patients with performance status of 0 or 1, evidence supports using combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy; platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate and marginally superior in OS; nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy; recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy
A3	Available data support use of single-agent chemotherapy in patients with performance status of 2; data are insufficient to make recommendation for or against using combination of two cytotoxic drugs in patients with performance status of 2
A4	Evidence does not support selection of specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone
A5	Choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable; drugs that may be combined with platinum include third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine; evidence suggests cisplatin combinations result in higher response rates than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents; carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia
A6	In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is stable but not responding to treatment ; two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles; for patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered; limitations of this data are such that break from cytotoxic chemotherapy after fixed course is also acceptable, with initiation of second-line chemotherapy at disease progression
A7	In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy; in unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy; first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating <i>EGFR</i> mutations; if <i>EGFR</i> mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred (see A2)
A8	On basis of results of one large phase III RCT, update committee recommends addition of bevacizumab (15 mg/kg every 3 weeks) to carboplatin/paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG performance status > 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension; bevacizumab may be continued as tolerated until disease progression
A9	On basis of results of one large phase III RCT, clinicians may consider addition of cetuximab to cisplatin/vinorelbine in first-line therapy in patients with <i>EGFR</i> -positive tumor as measured by immunohistochemistry; cetuximab may be continued as tolerated until disease progression
B. Second-line chemotherapy	
B1	Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy
B2	Evidence does not support selection of specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone
C. Third-line chemotherapy	
C1	When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with performance status of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib
C2	Data are not sufficient to make recommendation for or against using cytotoxic drug as third-line therapy; these patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care
D. Molecular analysis	
D1	Evidence is insufficient to recommend routine use of molecular markers† to select systemic treatment in patients with metastatic NSCLC
D2	To obtain tissue for more accurate histologic classification or investigational purposes, update committee supports reasonable efforts to obtain more tissue than that contained in routine cytology specimen

NOTE. Bold font indicates 2011 focused update changes.
Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; RCT, randomized clinical trial; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
*As defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project, for the 7th edition of the TNM Classification of Malignant tumors.^{10a}
†In April 2011, ASCO issued a Provisional Clinical Opinion regarding EGFR testing; it will be incorporated into future updates of NSCLC guideline: On the basis of the results of five phase III RCTs, patients with NSCLC who are being considered for first-line therapy with an EGFR TKI (patients who have not previously received chemotherapy or an EGFR TKI) should have their tumor tested for *EGFR* mutations to determine whether an EGFR TKI or chemotherapy is appropriate first-line therapy (<http://www.asco.org/pco/egfr>).

Anlage 4 Ergebnisse zu PFS und OS aus Liu et al., 2015

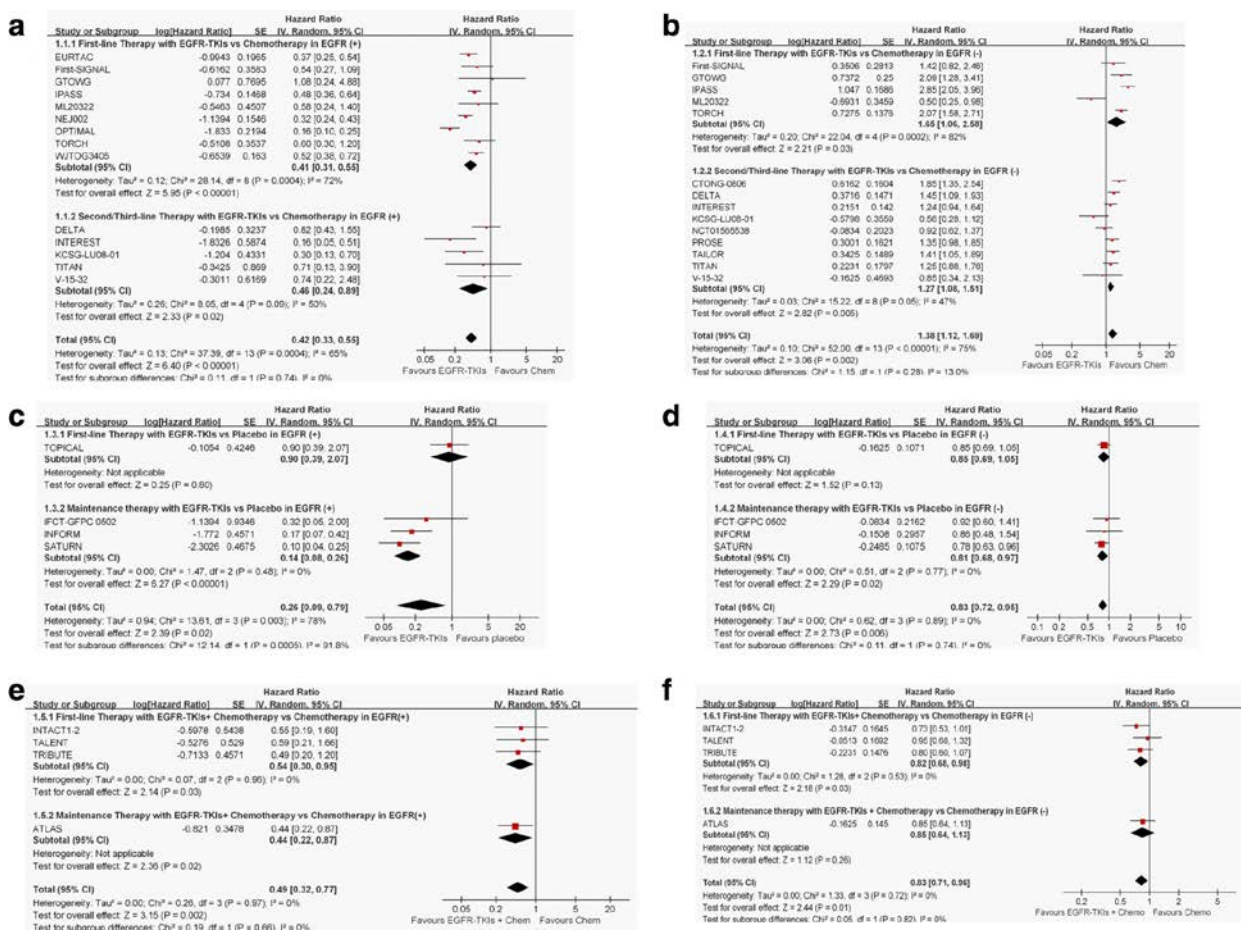


Fig. 2 Meta-analysis of the treatment effects on progression-free survival (PFS) in molecularly selected patients with advanced non-small cell lung cancer. a EGFR-TKIs vs. chemotherapy in patients with mutant EGFR. b EGFR-TKIs vs. chemotherapy in patients with wild-type EGFR. c EGFR-TKIs vs. placebo in patients with mutant EGFR. d EGFR-TKIs vs. placebo in patients with wild-type EGFR. (e) EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy in patients with mutant EGFR. f EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy in patients with wild-type EGFR. HR, Hazard Ratio; CI, 95 % confidence interval; Random, random-effects model

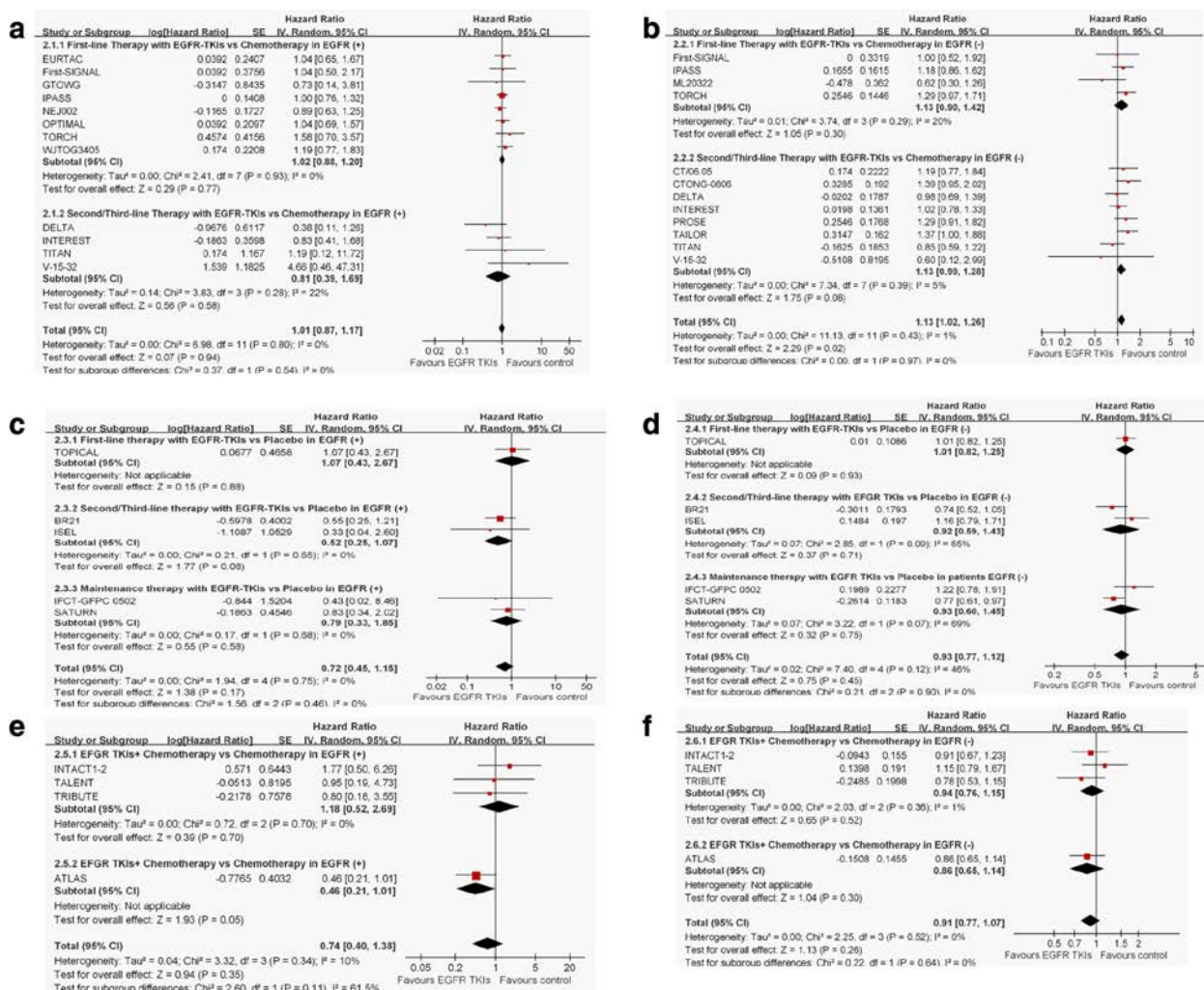


Fig. 3 Meta-analysis of the treatment effects on overall survival (OS) in molecularly selected patients with advanced non-small cell lung cancer. A EGFR-TKIs vs. chemotherapy in patients with mutant EGFR. b EGFR-TKIs vs. chemotherapy in patients with wild-type EGFR. c EGFR-TKIs vs. placebo in patients with mutant EGFR. d EGFR-TKIs vs. placebo in patients with wild-type EGFR. e EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy in patients with mutant EGFR. f EGFR-TKIs + chemotherapy vs. chemotherapy in patients with wild-type EGFR. HR, Hazard Ratio; CI, 95 % confidence interval; Random, random-effects model

Anlage 5 Studiencharakteristika der Primärstudien in *Petrelli et al., 2012*

Table 1 Characteristics of the 11 Randomized Trials Included in the Metanalysis

Study author–year (ref.)	Trial N° enrolled pts PS 0-1/ median age	ADK Histology (%)	Treatment arms	Crossover to TKI (%)	EGFR mut screened pts	tot. EGFR mut. pts exp + control arms N° (%)	% EGFR mut. 19-21	Response rate % exp/control RR (p)	PFS mo (exp/control) HR (p)	OS mo (exp/control) HR (p)
Mok TS–2009 (19) Yang CH–2010 (28)	IPASS 1217 90%/57	96,3%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 5-6+Paclitaxel 200 mg/m ² BSA	39,5%	437	261 (59,7%)	96,1%	71,2%/47,3% RR 1.51 (p<0.001)	9,5/6,3 HR 0.48 (p<0.001)	mo N.A. HR 1.002 (p=0.990)
Maemondo M–2010 (22)	228 98,7%/63	93,4%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 +Paclitaxel 200 mg/m ² BSA	94,6%	228 (all enrolled pts)	228 (100%)	93,8%	73,7%/30,7% RR 2.4 (p< 0.001)	10,8/5,4 HR 0.3 (p<0,001)	30,5/23,6 HR N.A. (p=0,31)
Douillard JY–2010 (23)	INTEREST 1466 88,4%/60,5	56,6%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 75 mg/m ² BSA (2 nd line)	37%	297	44 (15%)	86%	42,1%/21,1% RR 2 (p=0.04)	7/4,1 HR 0.16 (p=0.001)	14,2/16,6 HR 0.83 (p=0,59)
Mitsudomi T–2010 (24)	WJTOG3405 172 100%/64	83,5%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m ² BSA– CCDP 80 mg/m ² BSA	59,3%	172 (all enrolled pts)	172 (100%)	100%	62,1%/32,2% RR 1.93 (n=117 with measurable disease) (p<0.0001)	9,2/6,3 HR 0.489 (p<0.0001)	N.A.
Cappuzzo F–2010 (25)	SATURN 889 100%/60	45,3%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	67%	518	58 (11,1%)	84,4%	N.A.	mo N.A. HR 0.10 (p< 0.0001)	mo N.A. HR 0.83 (p=0.6810)
Tsao MS–2005 (26)	BR.71 731 66%/61	50%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	7,4%	177	40 (22,6%)	80%	N.A.	N.A.	mo N.A. HR 0.77 (p=0.54)
Bell DW–2005 (27)	INTACT 1 INTACT 2 2130 90%/60,6	52,3%	A: CDDP 80 mg/m ² BSA + GEM 1250 mg/m ² BSA +/- Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA +/- Gefitinib 500 mg/day	N.A.	312	32 (10%)	87,5%	72%/40% RR 1,81 (p=0,3)	6,7/4,5 HR 0.4 (p=N.A.)	mo N.A. HR 1.77 (p=N.A.)
Zhou C–2010 (29)	OPTIMAL 165 N.A./N.A.	87%	A: CBDCA AUC 5–GEM 1000 mg/m ² BSA B: Erlotinib 150 mg/day	N.A.	165 (all enrolled pts)	165 (100%)	91%	83%/36% RR 2.3 (p 0,0000)	13,1/4,6 HR 0.16 (p< 0.0001)	N.A.
Kris MG–2009 (31)	ISEL 1692 66,5%/61,8	45%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Placebo (pretreated)	3%	215	26 (12%)	82%	37,5%/0% RR N.A.	10,8/3,8 HR N.A.	N.A.
Maruyama R–2008 (46) Kris MG–2009 (31)	V 15-32 490 95,7%/56% <64y	77,7%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m ² BSA (2 nd line)	53%	57	31 (54,4%)	96%	66,7%/45,4% RR N.A.	7,5/9,0 HR N.A.	N.A.
Eberhard DA–2005 (33)	TRIBUTE 1079 99,9%/62,6	61%	A: CBDCA AUC 6 +Paclitaxel 200 mg/m ² BSA + Erlotinib 150 mg/day B: CBDCA AUC 6 +Paclitaxel 200 mg/m ² BSA + Placebo	N.A.	228	29 (12,7%)	86,2%	53%/21% RR 2.5 (p=0,13)	N.A.	mo N.A. HR N.A. (p=0.96)
Rosell R (45)	EURTAC 174/ 86%/ 66	N.A.	A: erlotinib 150 mg/day B: cisplatinum-based doublets	N.A.	1,227	174 (14.1%)	100%	58%/15% RR 3.89 (p=N.A.)	5,2/9,7 HR 0.37 (p<0.0001)	NA for updated analysis

Ref.: reference; n°=number; Pts=patients; PS=performance status; ADK=adenocarcinoma; TKIs=tyrosine kinase inhibitors; EGFR=epidermal growth factor receptor; mut=mutatated; RR= risk ratio; PFS=progression free survival; OS=overall survival; mo=months; N.A.=data not available; CBDCA=carboplatin; CDDP=cisplatin; GEM=gemcitabine.

Literatur:

1. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2013. [Zugriff: 05.01.2016]. (Clinical practice guideline; Band LU-004). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>.
2. **Australian Government Cancer Council Australia.** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer [online]. 04.2015. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2015. [Zugriff: 07.01.2015]. URL: http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?title=Guidelines:Lung_cancer/Treatment/Non_small-cell/Summary_of_recommendations&printable=yes.
3. **Azzoli CG, Giaccone G, Temin S.** American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Oncol Pract 2010;6(1):39-43.
4. **Azzoli CG, Temin S, Giaccone G.** 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Oncol Pract. 2012;8(1):63-66.
5. **Breuer J, Nachtnebel A.** Afatinib (Giotrif) for the treatment of EGFR TKI-na □ve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s) [online]. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBIHTA); 2013. [Zugriff: 07.01.2016]. (Wien (AUT). URL: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1020/1/DSD_HSO_Nr.41.pdf
6. **Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, et al.** Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. Ann Oncol 2011;22(10):2277-2285.
7. **Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, Filipits M, Fischer JR, Georgoulas V, et al.** Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology 2012;23(5):1223-1229.
8. **Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, Fojo T.** Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials. The Oncologist 2015;20(4):400-410.
9. **Cancer Care O.** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa), Erlotinib (Tarceva), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario 2014:(Evidence-Based Series 7-9, Version 2).
10. **Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N.** The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. PLoS One 2013;8(4):e62038.
11. **de Marinis F, Rossi A, Di Maio M, Ricciardi S, Gridelli C.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. Lung Cancer 2011;73(1):1-10.
12. **Ellis PM, Coakley N, Feld R, Kuruvilla S, Ung YC.** Use of the epidermal growth factor receptor inhibitors gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, and icotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: a systematic review. Curr Oncol 2015;22(3):e183-e215.
13. **Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, et al.** Erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. Transl.Lung Cancer Res 2012;1(2):129-144.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib vom 5. November 2015 [online]. 2015. [Zugriff: 07.01.2016]. (Berlin (GER): G-BA. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163.pdf.

15. **Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Dwan K, Beale S, Hockenhull J, et al.** Erlotinib and gefitinib for treating non-small cell lung cancer that has progressed following prior chemotherapy (review of NICE technology appraisals 162 and 175): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(47):1-134.
16. **Haaland B, Tan PS, de CG, Jr., Lopes G.** Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac.Oncol* 2014;9(6):805-811.
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag A15-17 [online]. (IQWiG-Berichte Nr. 318). Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 06.01.2016]. (IQWiG-Berichte. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
18. **Ku GY, Haaland BA, de Lima LG, Jr.** Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. *Lung Cancer* 2011;74(3):469-473.
19. **Lee CK, Wu YL, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al.** Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2015.
20. **Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, et al.** Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One* 2014;9(2):e85245.
21. **Liu J, Sheng Z, Zhang Y, Li G.** The Efficacy of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Molecularly Selected Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of 30 Randomized Controlled Trials. *Target.Oncol* 2015.
22. **Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Jr., Brahmer JR, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015.
23. **National Comprehensive Cancer N.** Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 07:2015. Fort Washington (USA): NCCN; 2015. [Zugriff: 07.01.2016]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
24. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [online]. London (UK): NICE; 2014. [Zugriff: 07.01.2016]. (NICE technology appraisal guidance Band 310). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta310>
25. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** The diagnosis and treatment of lung cancer [online]. London (UK): NICE; 2011. [Zugriff: 07.01.2016]. (Clinical Guidelines; Band 121). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg121>.
26. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Erlotinib and gefitinib for treating non-small-cell lung cancer that has progressed after prior chemotherapy [online]. 12.2015. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 06.01.2016]. (NICE technology appraisal guidance Band 374). URL: www.nice.org.uk/guidance/ta309.
27. **Normando SR, Cruz FM, Del GA.** Cumulative meta-analysis of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2015;26(9):995-1003.
28. **OuYang PY, Su Z, Mao YP, Deng W, Xie FY.** Combination of EGFR-TKIs and chemotherapy as first-line therapy for advanced NSCLC: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(11):e79000.
29. **Pan G, Ke S, Zhao J.** Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis. *Target.Oncol* 2013;8(2):107-116.
30. **Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S.** Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Clin Lung Cancer* 2012;13(2):107-114.

31. **Pilkington G, Boland A, Brown T, Oyee J, Bagust A, Dickson R.** A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 2015;70(4):359-367.
32. **Qi WX, Wang Q, Jiang YL, Sun YJ, Tang LN, He AN, et al.** Overall survival benefits for combining targeted therapy as second-line treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: a meta-analysis of published data. *PLoS One* 2013;8(2):e55637.
33. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline [online]. 02.2014. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 07.01.2016]. (SIGN publication; Band 137). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>.
34. **Sheng Z, Zhang Y.** EGFR-TKIs combined with chemotherapy versus EGFR-TKIs single agent as first-line treatment for molecularly selected patients with non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2015;32(1):420.
35. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, et al.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e341S-e368S.
36. **Tan PS, Lopes G, Acharyya S, Bilger M, Haaland B.** Bayesian network meta-comparison of maintenance treatments for stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with good performance status not progressing after first-line induction chemotherapy: Results by performance status, EGFR mutation, histology and response to previous induction. *Eur J Cancer* 2015.
37. **Vale CL, Burdett S, Fisher DJ, Navani N, Parmar MK, Copas AJ, et al.** Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials. *Clin Lung Cancer* 2015;16(3):173-182.
38. **Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX.** Gefitinib compared with systemic chemotherapy as first-line treatment for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol (R.Coll Radiol.)* 2012;24(6):396-401.
39. **Xu JL, Jin B, Ren ZH, Lou YQ, Zhou ZR, Yang QZ, et al.** Chemotherapy plus Erlotinib versus Chemotherapy Alone for Treating Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0131278.
40. **Zhang J, Zhang W, Huang S, Li H, Li Y, Chen H, et al.** Maintenance erlotinib improves clinical outcomes of unresectable advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp.Ther.Med* 2012;4(5):849-858.
41. **Zhou JG, Tian X, Wang X, Tian JH, Wang Y, Wang F, et al.** Treatment on advanced NSCLC: platinum-based chemotherapy plus erlotinib or platinum-based chemotherapy alone? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Med Oncol* 2015;32(2):471.

**3. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung zur schriftlichen
Stellungnahme der AstraZeneca GmbH**

Gemeinsamer Bundesausschuss
Herrn Prof. Dr. Hecken
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Wedel, den 29. Juli 2016
Tel.: 04103-708 3729
Fax: 04103-70873729

Nutzenbewertung für den Wirkstoff OSIMERTINIB - Nachtrag zur mündlichen Anhörung vom 26. Juli 2016

Sehr geehrter Herr Professor Hecken,

nach der mündlichen Anhörung zu OSIMERTINIB vom Dienstag dieser Woche (26. Juli 2016) waren zwei Fragen offen geblieben, zu denen wir hiermit vereinbarungsgemäß die Antworten nachreichen möchten.

1. Vergleichbarkeit der im adjustieren historischen Vergleich verwendeten Raten von Unerwünschten Ereignissen (im Hinblick auf Laborwertveränderungen)

Nach nochmaliger Prüfung des Sachverhalts bekräftigen wir, dass Unerwünschte Ereignisse (UE) in allen Studien auf gleiche Weise erhoben wurden. Die dem G-BA vorgelegten Ergebnisse zu den mit unnormalen Laborwerten assoziierten UE sind korrekt, sachgerecht und plausibel.

Zum Sachverhalt im Einzelnen: In der mündlichen Anhörung wurde von Herrn Kaiser (IQWiG) angeführt, der historische Vergleich von Osimertinib und Chemotherapie sei aufgrund unterschiedlicher Handhabung von Laborwertveränderungen in den AURA-Studien bzw. in der IMPRESS-Studie verzerrt. Es seien Laborwert-Veränderungen mit CTCAE Grad ≥ 3 nicht in den Analysen der UE berücksichtigt worden. Als Quelle wurde die Tabelle 11.3.7.2 angegeben. AstraZeneca nimmt zu diesem Kritikpunkt wie folgt Stellung:

Tabelle 1. Patienten mit hämatologischen Laborwertveränderungen CTCAE Grad ≥ 3 , identifiziert durch i.R. der Studien erhobenen Laborwerten (Spalte 3) bzw. durch gemeldete unerwünschte Ereignisse (Spalte 4) in AURAex, AURA2 und IMPRESS

Hämatologische Laborwertveränderungen	Studie	Anzahl Patienten mit CTCAE Grad ≥ 3 , identifiziert anhand von Laborwerten [*]	Anzahl Patienten mit gemeldeten unerwünschten Ereignissen CTCAE Grad ≥ 3 [§]	
„Hemoglobin low“			„Haemoglobin Decreased“	„Anaemia“
	IMPRESS - Gefitinib	13	0	11
	IMPRESS - Placebo	6	1	5
	AURAex	10	1	7
	AURA2	5	0	3
„Neutrophils low“			„Neutrophil Count Decreased“	„Neutropenia“
	IMPRESS - Gefitinib	16	5	9
	IMPRESS - Placebo	13	10	7
	AURAex	14	5	5
	AURA2	17	4	2
„Platelets low“			„Platelet Count Decreased“	„Thrombocytopenia“
	IMPRESS - Gefitinib	4	3	1
	IMPRESS - Placebo	1	0	2
	AURAex	4	2	1
	AURA2	13	1	3

^{*}Quelle IMPRESS: Tabelle 11.3.7.1.1.3; AURAex: Tabelle 11.3.7.2; AURA2: Tabelle 11.3.7.2

[§]Quelle IMPRESS: Tabelle 11.3.2.4.2; AURAex: Tabelle 11.3.2.3.1; AURA2: Tabelle 11.3.2.3.1

Tabelle 1 fasst die Anzahl von Patienten mit hämatologischen Laborwertveränderungen CTCAE Grad ≥ 3 zusammen, die entweder anhand von i.R. der Studien erhobenen Laborwerten (Spalte 3) oder anhand von gemeldeten UE (Spalte 4) identifiziert wurden. Wie aus der Tabelle hervorgeht, wurden nicht alle Laborwertveränderungen zwangsläufig als unerwünschte Ereignisse gemeldet. Dieses gilt für die AURA-Studien und die IMPRESS-Studie gleichermaßen. AstraZeneca interpretiert dies zudem nicht als Hinweis auf „Underreporting“, sondern als Ausdruck einer sorgfältigen klinischen Beurteilung der aufgetretenen Laborwertveränderungen durch die Studienärzte. Für alle Studien (AURAex, AURA2 und IMPRESS) gab es diesbezüglich dieselbe Handlungsempfehlung im Studienprotokoll: Laborwertveränderungen sollten demnach nur als UE berichtet werden, sofern diese als klinisch relevant eingeschätzt wurden.

Die klinische Relevanz geht dabei aus den Tabellen zu den Laborwertveränderungen nicht hervor. Bezogen auf Neutropenie muss z.B. berücksichtigt werden, dass ein Abfall der neutrophilen Granulozyten ein bekanntes UE für Osimertinib darstellt, welches in den meisten Fällen aber keine

Intervention (wie z.B. Unterbrechung der Behandlung, Dosismodifikation oder Einsatz anderer Arzneimittel) erfordert und ohne klinische Folgen bleibt. Im Gegensatz führt die Behandlung mit Cisplatin/Pemetrexed häufig zu einer klinisch relevanten Knochenmarkssuppression (mit entsprechenden Effekten auf neutrophile Granulozyten), die üblicherweise auch die dosislimitierende Toxizität für diese Behandlung darstellt. Diese unerwünschte Wirkung erfordert intensiveres Monitoring und unter Umständen auch angemessene klinische Intervention, da ein weiterer Abfall der neutrophilen Granulozyten mit potentiell lebensgefährlichen Infektionen einhergehen kann.

Aus Sicht von AstraZeneca ist der Anteil von Laborwertveränderungen, der auch als UE berichtet worden ist, in Übereinstimmung mit den Handlungsempfehlungen in den Studienprotokollen der Studien. Die Handlungsempfehlung trägt dazu bei, dass patientenrelevante UE gemeldet werden, was den Anforderungen der Nutzenbewertung entspricht.

Insbesondere ergeben sich keine Hinweise auf eine unterschiedliche Handhabung von Laborwertveränderungen in den AURA-Studien und IMPRESS, die eine Ursache für eine systematische Verzerrung der durchgeführten historischen Vergleiche zwischen den AURA-Studien und dem Placebo-Arm der IMPRESS Studie sein könnten.

2. Präzisierung der Informationen zu den geplanten Datenschnitten in der direkt vergleichenden AURA3-Studie

Nach Kontaktierung unserer globalen Statistiker korrigieren wir die auf der mündlichen Anhörung gegebene Information zu den erwarteten Gesamtüberlebens-Raten teilweise und präzisieren wie folgt:

Die Rekrutierungsdauer betrug in der AURA3-Studie 14 Monate; der erste Patient wurde am 05. August 2014 in die Studie eingeschlossen und der letzte Patient am 08. Oktober 2015. Der Statistical Analysis Plan sieht für die Auswertung des Endpunktes 'Gesamtüberleben' - wie bereits bei der mündlichen Anhörung mitgeteilt - drei Analysen vor; davon sind nur die Zeitpunkte für den zweiten und den dritten Datenschnitt ereigniszahl-definiert (d.h. wenn 50% bzw. 70% der Patienten verstorben sein werden). Dagegen basierte die in der mündlichen Anhörung abgegebene Schätzung von 10% Datenreife zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts für den Endpunkt 'Gesamtüberleben' auf einem internen Missverständnis und war nicht korrekt. Vielmehr bezog sich die Angabe 10% auf die bis zum Zeitpunkt der *primären* Analyse verstorbenen Patienten (April 2016). Gemäß Statistical Analysis Plan erfolgt - wie bei der mündlichen Anhörung korrekt mitgeteilt - der erste Datenschnitt zur Auswertung des Endpunktes

'Gesamtüberleben' etwa vier Monate nach der Primäranalyse, d.h. September 2016. Nach jüngsten Schätzungen dürfte die Datenreife zu diesem Zeitpunkt zwischen 20 und 30% liegen. Eine grafische Illustration der AURA3-Datenschnitte, einschließlich unserer aktuellen Schätzung der Datenreife für den ersten Datenschnitt 'Gesamtüberleben', ist in Abbildung 1 dargestellt.

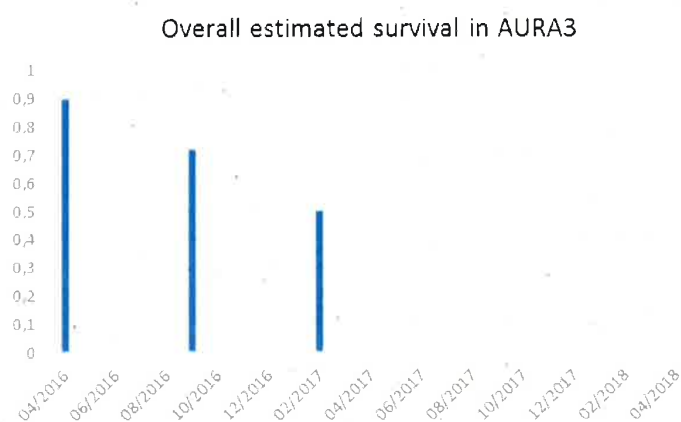


Abbildung 1:
Grafische Illustration der AURA3-Datenschnitte, basierend auf aktuellen Schätzungen

Eine etwaige Einreichung der den Endpunkt 'Gesamtüberleben' einschließenden Auswertungen der AURA3-Studie beim G-BA wäre jeweils ungefähr 6 Monate später möglich.

Für Fragen stehen wir jederzeit gerne zu Ihrer Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i.V. Julia Büchner
Mitglied der Geschäftsleitung /
Vice President Pricing & Market Access

i.V. Uwe Lützelberger
Director National Reimbursement