

IQWiG-Berichte – Nr. 411

**Afatinib
(NSCLC mit
Plattenepithelhistologie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-22
Version: 1.0
Stand: 26.07.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Afatinib (NSCLC mit Plattenepithelhistologie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.04.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-22

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

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

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Klaus Gossens
- Getrud Egger
- Ulrich Grouven
- Sarah Mostardt
- Regine Potthast
- Dorothea Sow
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Afatinib, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Fragestellung 1: Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	7
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	7
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	9
2.4 Fragestellung 2: Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist .	10
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	10
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	11
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	12
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	12
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	16
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	16
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	17
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	17
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	17
2.6.2.3.2 Studienpool	19
2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19

2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	20
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	20
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	20
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	20
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	20
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	21
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	21
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	22
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	22
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	22
3	Kosten der Therapie	23
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	23
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	23
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	25
3.2.1	Behandlungsdauer	26
3.2.2	Verbrauch	26
3.2.3	Kosten.....	26
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	26
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	27
3.2.6	Versorgungsanteile	27
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	27
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	28
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	28

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	29
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
5	Literatur	33
	Anhang A – Charakterisierung der vom pU für den direkten Vergleich eingeschlossenen Studie	37
	Anhang B – Abbildungen: Forest Plots zur TAILOR-Studie	39
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Afatinib	3
Tabelle 3: Afatinib– Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Afatinib	6
Tabelle 5: Afatinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 6: Zweckmäßige Vergleichstherapien des G-BA und des pU.....	12
Tabelle 7: Afatinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	28
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	30
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Erlotinib.....	37
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Erlotinib.....	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Afatinib und Docetaxel.....	8
Abbildung 2: Vergleich von Docetaxel mit Erlotinib zu Gesamtüberleben bei Patienten der TAILOR-Studie mit Adeno-, Plattenepithelkarzinom oder anderen Histologien. Effektschätzer: Hazard Ratio.	39
Abbildung 3: Vergleich von Docetaxel mit Erlotinib zu Gesamtüberleben bei Patienten der TAILOR-Studie mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinom. Effektschätzer: Hazard Ratio.	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	Best supportive Care
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SAPV	spezielle ambulante palliative Versorgung
SGB	Sozialgesetzbuch
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Afatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.04.2016 übermittelt.

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

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Afatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.04.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. Aus den Vorgaben des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen mit der jeweiligen festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Afatinib

Fragestellung	Anwendungsgebiet ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Docetaxel
2	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	BSC

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie).
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Für erwachsene Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, hat der G-BA Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, hat der G-BA Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pU erweitert die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Fragestellung 1 um Erlotinib und bewertet den Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib.

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

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Die vom pU vorgelegten Daten sind ungeeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies betrifft sowohl die direkt vergleichende Studie als auch den präsentierten indirekten Vergleich.

Direkter Vergleich

Der pU erweitert die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie um Erlotinib und leitet einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib auf Basis der vorgelegten LUX-Lung-8-Studie ab. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, die Afatinib mit Erlotinib vergleicht bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet und für die eine Zweitlinientherapie angezeigt ist.

Der pU begründet die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit, dass aus seiner Sicht Erlotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet einen vergleichbaren therapeutischen Stellenwert wie Docetaxel habe. Der pU legt jedoch keine ausreichende Evidenz vor, aus der sich eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib mit Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet herleiten lässt. Erlotinib ist somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Deshalb wird die vom pU präsentierte Studie LUX-Lung 8 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Indirekter Vergleich

Zusätzlich zum direkten Vergleich beschreibt der pU zur Fragestellung 1 einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Afatinib und Docetaxel mit dem Brückenkompator Erlotinib. Auf der Seite von Afatinib identifizierte der pU die LUX-Lung-8-Studie und auf Seite von Docetaxel die TAILOR-Studie. Letztere ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die Erlotinib direkt mit Docetaxel bei Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen in Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie vergleicht. Der pU zieht allerdings den indirekten Vergleich nicht heran, um einen Zusatznutzen von Afatinib abzuleiten. Der pU begründet dies damit, dass die TAILOR-Studie für einen validen und methodisch korrekten Vergleich nicht geeignet sei.

Die Informationen zum Studiendesign sowie relevanter Patientencharakteristika zur TAILOR-Studie sind nicht ausreichend, um die Ähnlichkeit der TAILOR- und der LUX-Lung-8-Studie überprüfen zu können. Des Weiteren entspricht das in der TAILOR-Studie verwendete Dosierungsregime von Docetaxel nicht vollständig der Fachinformation. Schließlich berichtet

die TAILOR-Studie nur zu einem patientenrelevanten Endpunkt (Gesamtüberleben) Ergebnisse zur relevanten Patientenpopulation.

Aufgrund dieser Defizite wird der indirekte Vergleich übereinstimmend mit dem pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Afatinib herangezogen.

Fragestellung 2: Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Der pU legt in seinem Dossier zu Fragestellung 2 keine Daten zum Vergleich von Afatinib mit BSC vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Afatinib– Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Docetaxel	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie).</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. Aus den Vorgaben des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen mit der jeweiligen festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Afatinib

Fragestellung	Anwendungsgebiet ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Docetaxel
2	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	BSC

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie).
b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Für erwachsene Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, hat der G-BA Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pU folgt den Fragestellungen des G-BA, erweitert jedoch die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Fragestellung 1 um Erlotinib und bewertet den Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

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

2.3 Fragestellung 1: Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Die vom pU zu Fragestellung 1 identifizierten Daten sind ungeeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies betrifft sowohl die direkt vergleichende Studie als auch den präsentierten indirekten Vergleich. Der Studienpool des pU wird nachfolgend beschrieben. Die Gründe, warum die jeweiligen Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind, werden erläutert.

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Afatinib (Stand zum 02.03.2016)
- bibliografische Recherche zu Afatinib (letzte Suche am 01.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Afatinib (letzte Suche am 03.03.2016)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.03.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.03.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Afatinib (letzte Suche am 13.05.2016)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.05.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Direkter Vergleich

Der pU legt zur Fragestellung 1 eine direkt vergleichende Studie vor. Dabei handelt es sich um die randomisierte kontrollierte Studie LUX-Lung 8 [3]. Diese offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie vergleicht Afatinib mit Erlotinib bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet und für die eine Zweitlinientherapie angezeigt ist. Weitere Angaben zur Studie LUX-Lung 8 befinden sich in Tabelle 10 in Anhang A.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz zum direkten Vergleich

Dem Vorgehen des pU, die LUX-Lung-8-Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib heranzuziehen, wird nicht gefolgt. Der pU erweitert die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie um Erlotinib und leitet einen Zusatznutzen von Afatinib im

Vergleich zu Erlotinib auf Basis der vorgelegten Studie ab. Er begründet sein Vorgehen damit, dass aus seiner Sicht Erlotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet einen vergleichbaren therapeutischen Stellenwert wie Docetaxel habe. Der pU legt jedoch keine ausreichende Evidenz vor, aus der sich eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib mit Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet herleiten lässt (siehe Abschnitt 2.6.1). Erlotinib ist somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Deshalb wird die vom pU präsentierte Studie LUX-Lung 8 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

Indirekter Vergleich

Zusätzlich zum direkten Vergleich beschreibt der pU zur Fragestellung 1 einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Afatinib und Docetaxel mit dem Brückenkompator Erlotinib (siehe Abbildung 1). Auf der Seite von Afatinib identifizierte der pU die LUX-Lung-8-Studie und auf Seite von Docetaxel die TAILOR-Studie [4]. Letztere ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die Erlotinib direkt mit Docetaxel bei Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen in Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie vergleicht. Der pU zieht allerdings den indirekten Vergleich nicht heran, um einen Zusatznutzen von Afatinib abzuleiten. Der pU begründet dies damit, dass die TAILOR-Studie für einen validen und methodisch korrekten Vergleich nicht geeignet sei (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

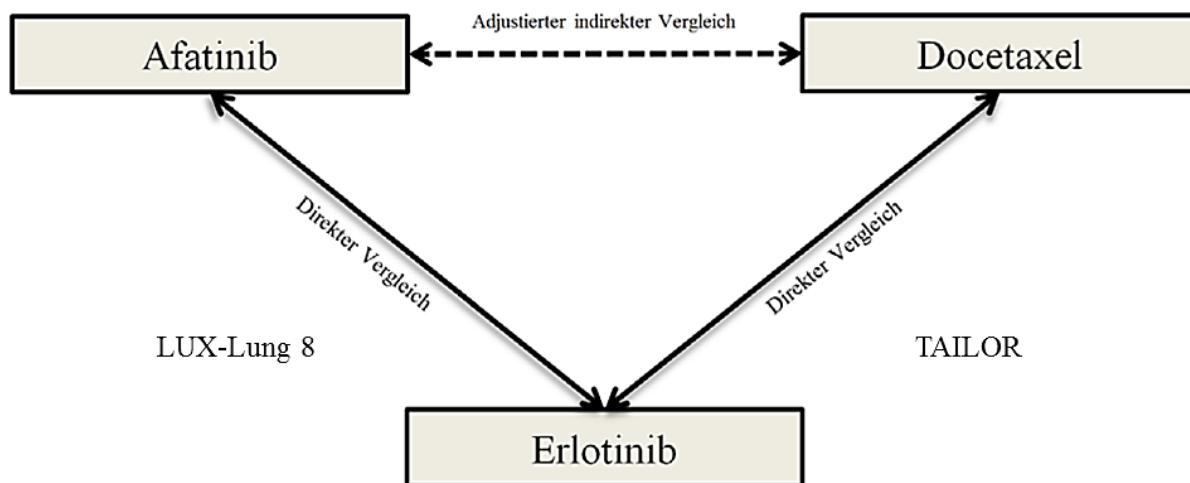


Abbildung 1: Studienpool des pU für den indirekten Vergleich zwischen Afatinib und Docetaxel

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz zum indirekten Vergleich

Dem Vorgehen des pU, den indirekten Vergleich nicht zur Herleitung des Zusatznutzens von Afatinib heranzuziehen, wird gefolgt. Die Informationen zum Studiendesign sowie relevanter Patientencharakteristika zur TAILOR-Studie sind nicht ausreichend, um die Ähnlichkeit der TAILOR- und der LUX-Lung-8-Studie überprüfen zu können. Des Weiteren entspricht das in der TAILOR-Studie verwendete Dosierungsregime von Docetaxel nicht vollständig der Fachinformation. Neben der zugelassenen Dosierung von 75 mg/m² Docetaxel alle 21 Tage

wurde auch eine nicht zulassungskonforme Dosierung von 35 mg/m² Docetaxel an den Tagen 1, 8 und 15 alle 28 Tage eingesetzt [5]. Schließlich berichtet die TAILOR-Studie nur zu einem patientenrelevanten Endpunkt (Gesamtüberleben) Ergebnisse zur relevanten Patientenspopulation.

Aufgrund dieser Defizite wird der indirekte Vergleich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Afatinib herangezogen.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier zu Fragestellung 1 keine geeigneten Daten zum Vergleich von Afatinib mit Docetaxel vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Docetaxel. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist für diese Patienten nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.4 Fragestellung 2: Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Der pU legt in seinem Dossier zu Fragestellung 2 keine Daten zum Vergleich von Afatinib mit BSC vor.

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Afatinib (Stand zum 02.03.2016)
- bibliografische Recherche zu Afatinib (letzte Suche am 01.03.2016)
- Suche in Studienregistern zu Afatinib (letzte Suche am 03.03.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Afatinib (letzte Suche am 13.05.2016)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier zu Fragestellung 2 keine Daten zum Vergleich von Afatinib mit BSC vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber BSC. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, legt der pU keine Daten vor. Ein Zusatznutzen von Afatinib ist für diese Patienten nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib.

Tabelle 5: Afatinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Docetaxel	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie).</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit Progression nach oder unter eine platinbasierten Chemotherapie, die für eine weitere Chemotherapie infrage kommen, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib ableitet. Für Patienten, für die eine weitere Chemotherapie nicht angezeigt ist, leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A (Abschnitt 4.2.2) des Dossiers.

Der pU unterscheidet bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zwischen Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, und Patienten, für die eine solche Chemotherapie nicht angezeigt ist. Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

Eine Übersicht über die vom G-BA festgelegten und vom pU gewählten Vergleichstherapien ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Zweckmäßige Vergleichstherapien des G-BA und des pU

Fragestellung	Anwendungsgebiet ^a	zVT des G-BA	zVT des pU
1	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel 	Patienten mit ECOG-PS 0–1 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder Erlotinib
2	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BSC 	Patienten mit ECOG-PS 2–4 <ul style="list-style-type: none"> ▪ BSC

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie).
 BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer;
 NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Fragestellung 1: Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel festgelegt.

Der pU erweitert die zweckmäßige Vergleichstherapie um Erlotinib. Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU eine Studie (LUX-Lung 8) heran, welche Afatinib direkt mit Erlotinib vergleicht [3].

Der pU begründet die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit, dass Erlotinib für die Zweitlinientherapie bei NSCLC zugelassen sei und durch Leitlinien empfohlen werde. Weiterhin sei keine Evidenz vorhanden, die die Überlegenheit von Docetaxel gegenüber Erlotinib im Anwendungsgebiet zeige.

Der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Erlotinib als Zweitlinientherapie bei NSCLC mit Plattenepithelhistologie unter oder nach erfolgloser platinbasierter Chemotherapie wird nicht gefolgt. Der pU legt keine ausreichende Evidenz vor, die die therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib zur Standardtherapie Docetaxel im Anwendungsgebiet belegt.

Es wird dem pU dahin gehend gefolgt, dass Erlotinib für den Zweitlinieneinsatz bei NSCLC zugelassen und durch Leitlinien empfohlen ist. Allerdings beschränkt sich das für die vorliegende Dossierbewertung relevante Anwendungsgebiet auf das NSCLC mit Plattenepithelhistologie. Die Evidenz zu Erlotinib muss somit mit Hinblick auf die Histologie und die daraus resultierenden genetischen Besonderheiten betrachtet werden.

Genetisch ist das NSCLC mit Plattenepithelhistologie durch sehr geringe Raten aktivierender Mutationen im EGFR-Gen gekennzeichnet [6]. Da das für die vorliegende Dossierbewertung relevante Anwendungsgebiet ausschließlich Patienten mit NSCLC epithelialer Histologie und somit vorwiegend Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen umfasst, spielen Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine untergeordnete Rolle.

Aktivierende Mutationen im EGFR-Gen gelten als valide und prädiktive Faktoren für den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren und somit auch Erlotinib [7-12]. Deshalb ist ein Einsatz von Erlotinib bei NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit überwiegend nicht mutiertem EGFR (EGFRwt) wissenschaftlich schwer begründbar.

Die Heterogenität bezüglich Histologie und Genotyp beim NSCLC wird derzeit nur in wenigen aktuellen Leitlinien berücksichtigt. Somit erlauben die meisten Leitlinien keine eindeutige Einschätzung des therapeutischen Stellenwerts von Erlotinib im Vergleich zu Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die wenigen Leitlinien, die nach Histologie sowie Genotyp des NSCLC differenzieren, schränken den Zweitlinieneinsatz von Erlotinib bei NSCLC abhängig von Histologie und Genotyp des Tumors ein [10,11,13]. Die identifizierten Leitlinien empfehlen diesbezüglich für Plattenepithelkarzinome mit EGFRwt in Zweitlinie entweder eine Chemotherapie mit Docetaxel [10,11] oder bestätigen, dass die Evidenz zur therapeutischen Gleichwertigkeit von Erlotinib mit einer Chemotherapie nicht schlüssig sei [13].

Zusammengenommen sind die Informationen aus den relevanten Leitlinien nicht ausreichend, eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet abzuleiten.

Auch die relevanten Studiendaten zeigen keine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die Originalpublikation zur Zulassungsstudie (BR.21) für Erlotinib als Zweitlinientherapie bei NSCLC zeigt keine Auswertungen zu NSCLC mit Plattenepithelhistologie [14]. Der pU verweist diesbezüglich auf eine Posterpräsentation, welche einen vergleichbaren positiven Effekt bei Adeno- und bei Plattenepithelkarzinomen für Erlotinib zeige [15]. Da die BR.21-Studie jedoch placebokontrolliert war, erlaubt sie keine Rückschlüsse zur therapeutischen Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel. Des Weiteren schloss diese Studie Patienten ein, für die eine weitere Chemotherapie nicht mehr infrage kam. Das für Fragestellung 1 relevante Anwendungsgebiet umfasst jedoch ausschließlich Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist. Somit sind die aus dieser Studie gewonnen Erkenntnisse für die Einschätzung des therapeutischen Stellenwerts von Erlotinib im Vergleich zu Docetaxel nicht aussagekräftig.

Auch die vom pU aufgeführten Studien, welche Erlotinib direkt mit Docetaxel vergleichen, sind nicht geeignet, eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel abzuleiten.

Die vom pU angeführte TITAN-Studie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Erlotinib mit einer Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) bei unselektierten Patienten mit NSCLC in der Zweitlinie [16]. Pemetrexed ist jedoch in Deutschland nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Weiterhin liegen keine vergleichenden Daten zu Erlotinib und Docetaxel für Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor. Die TITAN-Studie kann folglich nicht für eine Einschätzung des therapeutischen Stellenwerts von Erlotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Die DELTA-Studie verglich Erlotinib mit Docetaxel in unselektierten japanischen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in Zweit- oder Drittlinie [17]. Zu dieser Studie liegen keine Daten zu Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor. Die Studie kann somit nicht für eine Einschätzung des therapeutischen Stellenwerts von Erlotinib bei NSCLC mit Plattenepithelhistologie in Zweitlinie herangezogen werden.

Die TAILOR-Studie verglich Erlotinib mit Docetaxel bei Patienten mit NSCLC mit EGFRwt in Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie [4]. Obwohl die Daten zur relevanten Patientenpopulation nicht für einen indirekten Vergleich geeignet sind (siehe Abschnitt 2.3), stellen sie doch die bestverfügbare Evidenz zur Einschätzung des therapeutischen Stellenwerts von Erlotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der Hauptkritikpunkt des pU an dieser Studie, dass eines der beiden in der Studie verwendeten Dosierungsregime von Docetaxel nicht zulassungskonform sei, ist für die Frage nach dem therapeutischen Stellenwert von Erlotinib primär nicht relevant, da beide verwendeten Regime vergleichbare Effekte zeigen [18].

Auf Gesamtpopulationsebene zeigt die TAILOR-Studie für das Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Docetaxel im Vergleich zu Erlotinib (Hazard Ratio: 0,78 [0,51; 1,05]; p-Wert = 0,10). Für die Subpopulation der Patienten mit Adenokarzinom ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Docetaxel gegenüber Erlotinib (Hazard Ratio: 0,67 [0,48; 0,95]; p-Wert = 0,022). Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigen keinen Unterschied zwischen Docetaxel und Erlotinib (Hazard Ratio: 0,90 [0,49; 1,65]; p-Wert = 0,734). Der Interaktionsterm zwischen Behandlungseffekt und Histologie (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom und andere Histologien) zeigt einen Hinweis auf eine Interaktion ($p = 0,14$; siehe Abbildung 2 in Anhang B).

Eine weitergehende Analyse der Ergebnisse der TAILOR-Studie zeigte, dass die Heterogenität der Behandlungseffekte durch die Gruppe der Patienten mit „anderen Histologien“ entsteht, die Ergebnisse der Patientengruppen mit Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom aber hinreichend homogen sind (Interaktion zwischen Behandlung und Histologie p-Wert = 0,406). Dies erlaubte im vorliegenden Fall eine Gesamtbetrachtung von Patienten mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinom. In der zusammenfassenden Betrachtung resultiert ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Docetaxel (Hazard Ratio: 0,72 [0,53; 0,97]; p-Wert = 0,030; siehe Abbildung 3 in Anhang B).

Insgesamt weisen die Ergebnisse der TAILOR-Studie auf einen Vorteil von Docetaxel gegenüber Erlotinib hin.

Die vom pU vorgelegten Meta-Analysen der genannten Studien unterscheiden zwar nach Genotyp des Tumors jedoch nicht nach Histologie und erlauben somit keine schlüssige Bewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet [19,20].

Zusammengenommen liegt keine ausreichende Evidenz vor, aus der sich eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib mit der Standardtherapie Docetaxel bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom in Zweitlinie ableiten lässt. Der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Erlotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet kann deshalb nicht gefolgt werden.

Fragestellung 2: Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, hat der G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pU folgt bei seiner Wahl dem G-BA und benennt ebenfalls BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

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

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Fragestellung

Das Ziel des Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet. Aufgrund der Vorgaben des G-BA ergeben sich laut pU zwei Fragestellungen.

- Fragestellung 1: Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist und die einen ECOG-PS 0 bis 1 aufweisen. Hier erfolgt der Vergleich von Afatinib zu Docetaxel oder Erlotinib.
- Fragestellung 2: Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist und die einen ECOG-PS 2 bis 4 aufweisen. Hier erfolgt der Vergleich von Afatinib zu BSC.

Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen auf Basis von randomisierten, kontrollierten Studien erfolgen.

Bezüglich der Fragestellungen ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar. Der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Erlotinib durch den pU wird jedoch nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.1).

Einschlusskriterien

Der pU legt jeweils Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von direkt vergleichenden Studien sowie indirekten Vergleichen vor. Diesen Ein- und Ausschlusskriterien wird bis auf den folgenden Punkt gefolgt.

Vergleichsintervention

Der G-BA gab als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 Docetaxel und für Fragestellung 2 BSC vor. Der pU erweitert die zweckmäßige Vergleichstherapie zu Fragestellung 1 um Erlotinib mit der Begründung, dass Erlotinib therapeutisch gleichwertig sei zu Docetaxel. Zur Fragestellung 2 folgt der pU den Vorgaben des G-BA und wählt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigen (siehe Abschnitt 2.6.1). Der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Erlotinib durch den pU wird deshalb nicht gefolgt.

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

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

Da für die Bewertung von Afatinib keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU für den direkten Vergleich gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCT für die Fragestellung 1 durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCT enthalten. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 1.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU für den indirekten Vergleich gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Docetaxel und Erlotinib (Brückenkompator) durchgeführt.

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

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Docetaxel und Erlotinib (Brückenkompator) durchgeführt.

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

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Afatinib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Docetaxel und Erlotinib ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers. Insgesamt liegen keine relevanten Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Direkter Vergleich

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei erwachsenen Patienten mit NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie fortschreitet, und für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, umfasst die randomisierte kontrollierte Studie LUX-Lung 8. Die Studie vergleicht Afatinib mit Erlotinib.

Die vom pU identifizierte Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass der pU die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie (Docetaxel) um Erlotinib erweitert. Der pU präsentiert jedoch keine ausreichende Evidenz, aus der sich eine Verwendung von Erlotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie ableiten lässt (siehe Abschnitt 2.6.1). Eine ausführliche Beschreibung der Studie befindet sich in Abschnitt 2.3 sowie Anhang A.

Indirekter Vergleich

Zusätzlich zum direkten Vergleich beschreibt der pU einen indirekten Vergleich zwischen Afatinib und Docetaxel mit dem Brückenkomparator Erlotinib (siehe Abbildung 1). Auf der Seite von Afatinib identifizierte der pU die LUX-Lung-8-Studie und auf Seite von Docetaxel die TAILOR-Studie. Der pU zieht den indirekten Vergleich nicht heran, um einen Zusatznutzen von Afatinib abzuleiten. Dies begründet der pU damit, dass die TAILOR-Studie ein nicht zulassungskonformes Docetaxel-Regime verwendet habe und die verfügbaren Studiendaten nicht genügen, um eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien zu gewährleisten. Zudem seien nur zu einem patientenrelevanten Endpunkt (Gesamtüberleben) Ergebnisse zur relevanten Patientenpopulation verfügbar. Jegliche Interpretationen des indirekten Vergleichs seien zudem durch die geringen Patientenzahlen limitiert.

Zusammenfassend sind die Beschreibung des indirekten Vergleichs und die Begründung, warum dieser nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wurde, nachvollziehbar. Der Einschätzung, dass die verfügbaren Daten zur TAILOR-Studie keinen validen und methodisch korrekten indirekten Vergleich erlauben, wird gefolgt.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten randomisierten kontrollierten Studien vor (siehe Abschnitt 2.3). Die

Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studie werden daher nicht kommentiert.

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

Der vom pU in Modul 4 A des Dossiers zur Fragestellung 1 vorgelegte indirekte Vergleich von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel wird nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Obwohl der pU den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Afatinib und Docetaxel mit Erlotinib als Brückenkomparator berechnet und beschreibt, zieht er die Auswertungen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

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

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

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU werden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Afatinib herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU ordnet die von ihm zur Fragestellung 1 eingeschlossene Studie LUX-Lung 8 der Evidenzstufe Ib zu. Obwohl die Studie offen ausgelegt sei, führe dies nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit, da die Endpunkterhebung unabhängig und verblindet erfolgte.

Da der pU für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten vorlegt, werden weitere Angaben des pU hier nicht kommentiert.

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

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

Fragestellung 1: Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet und für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib ab.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da der pU abweichend von der Vorgabe des G-BA Erlotinib als zweckmäßige Vergleichstherapie wählt. Erlotinib ist jedoch nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet (siehe Abschnitt 2.6.1). Die vom pU vorgelegte Studie LUX-Lung 8 vergleicht Afatinib mit Erlotinib und ist somit nicht verwertbar, einen Zusatznutzen von Afatinib abzuleiten. Damit liegen keine geeigneten Daten zu Fragestellung 1 vor.

Fragestellung 2: Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet und für die keine weitere Chemotherapie infrage kommt, leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Der pU begründet dies mit der Annahme, dass die Ergebnisse aus Fragestellung 1 ohne Einschränkung auf Fragestellung 2 übertragbar seien.

Dem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da im Dossier des pU keine Vergleichsdaten dargestellt werden, ist der Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu BSC nicht beurteilbar.

Zusammenfassend ist für beide Fragestellungen ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des indirekten Vergleichs zur Fragestellung 1 damit, dass keine verwertbaren direkten Vergleichsstudien zum Vergleich von Afatinib mit Docetaxel vorlägen. Diese Einschätzung wird geteilt (siehe Abschnitt 2.3).

Der pU beschreibt und berechnet den indirekten Vergleich zwar, zieht ihn für die Ableitung eines Zusatznutzens von Afatinib aufgrund geringer Validität und methodischer Mängel nicht heran.

Der Einschätzung, dass die verfügbaren Daten zur TAILOR-Studie keinen validen indirekten Vergleich erlauben, wird gefolgt (siehe Abschnitt 2.3).

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

Im Dossier werden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Afatinib herangezogen.

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

Im Dossier wird nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels sind – laut Fachinformation – erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet [21].

Die GKV-Zielpopulation unterteilt sich weiterhin in Patienten, für die eine weitere Chemotherapie

- angezeigt ist (ECOG-PS 0 bis 1) oder
- nicht angezeigt ist (ECOG-PS 2 bis 4).

Insgesamt sind die Erkrankung und ihre Therapie plausibel und ausführlich dargestellt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Angaben zur Inzidenz, Prävalenz und den Überlebensraten des Lungenkarzinoms entnimmt der pU einem gemeinsamen Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) und des Zentrums für Krebsregisterdaten [22,23].

Als Ausgangswert seiner Berechnung bestimmt der pU die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2015 (68 013 bis 78 482 Patienten) und addiert eine verringerte Inzidenz für das Jahr 2016 (45 493 bis 46 149 Patienten). Die Inzidenz ermittelt er unter anderem mithilfe konstanter alters- und geschlechtsspezifischer roher Erkrankungsdaten aus dem Jahr 2012 und multipliziert diese mit den vom statistischen Bundesamt entsprechenden prognostizierten Personenzahlen [24]. Die 5-Jahres-Prävalenz schätzt der pU mithilfe der ermittelten Inzidenzen und einer geschlechtsspezifischen Perioden-Überlebensrate [25]. Die verringerte Inzidenz ermittelt er, indem die Inzidenz um die Hälfte der medianen Behandlungsdauer mit Afatinib reduziert wird.

Mit 5 weiteren Rechenschritten reduziert der pU diese Patientengruppe auf die Zielpopulation. Dabei berechnet der pU jeweils einen Anteilswert in Form eines Mittelwerts.

1) Lungenkrebspatienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil (81,3 %) aus 2 Quellen: Zum einen Angaben der Publikationen des Tumorregisters München zu kleinzelligem und nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom [26,27] und Angaben auf einem Vortrag zur Epidemiologie des Lungenkarzinoms der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister (KoQK) [28].

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

Den Anteil der Patienten in Stadium IIIB/IV entnimmt der pU den Krebsregistern ADT/KoQk [28] und den IMS-Health-Daten [29] sowie einer deutschen Kohortenstudie [30] und errechnet wiederum den Mittelwert (58,6 %).

3) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV und Plattenepithelhistologie

Den Anteil dieser Patienten (29,0 %) bestimmt der pU anhand von IMS-Health-Daten [29] und der 1. Kohorte der deutschen Patienten der Lens-Studie [31]. In der Lens-Studie handelt es sich um eine von Bristol-Myers Squibb beauftragte nicht interventionelle Studie, bei der im Zeitraum von 2009 bis 2014 Lungenkrebspatienten in 4 europäischen Ländern, unter anderem in Deutschland, untersucht wurden. Die Kohorte 1 umfasst diagnostizierte Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV.

4) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV und Plattenepithelhistologie mit einem Progress nach vorheriger Chemotherapie

Der pU ermittelt einen Anteil von 80,1 % der NSCLC-Patienten in der Erstlinientherapie [29,31], wovon 34,9 % für eine Zweitlinientherapie [29,32] infrage kommt. Patienten in der Zweitlinientherapie hatten alle zuvor eine palliative Chemotherapie [29,31].

5) NSCLC-Patienten nach ECOG-PS

Zur Abschätzung der Anteile der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS nutzt der pU die Lens-Studie [31] und IMS-Health-Daten [29]. Demnach weisen 59,0 % einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf und 41,0 % einen ECOG-PS von 2 bis 4.

Unter Berücksichtigung eines Anteils von 86,6 % GKV-Versicherten ergeben sich laut pU 3793 bis 4165 Patienten als GKV-Zielpopulation, wovon 59,0 % für eine weitere Chemotherapie angezeigt sind und 41,0 % für eine weitere Chemotherapie nicht angezeigt sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland ist für diese Zielpopulation unsicher, wie der pU diskutiert. So weisen die herangezogenen Studien zum Teil eine kleine Patientenpopulation auf oder wurden regional durchgeführt. Des Weiteren basieren die Bestimmungen der Anteile an Histologie, der ECOG-PS-Verteilung und der Therapielinie auf IMS-Health-Daten [29]. Eine Beschreibung der Methode der Analyse fehlt gänzlich. Beispielsweise ist nicht beschrieben,

wie die Daten für Deutschland hochgerechnet und adjustiert wurden. Weiterhin fehlt eine genaue Definition für die Selektion der Fälle (z. B. Mindestanzahl der kodierten Diagnosen, Prozeduren) und der Erstlinientherapie sowie der Zweitlinientherapie. Zusammenfassend ist eine Übertragbarkeit und Generalisierbarkeit der Daten nicht gewährleistet.

Zur Ermittlung der Patienten mit Lungenkarzinom addiert der pU die 5-Jahresprävalenz für 2015 mit der (verringerten) Inzidenz für 2016 und schließt somit auch die Patienten ein, die im Jahr 2016 versterben. Dieses Vorgehen stellt somit die Obergrenze dar. Berücksichtigt man als Ausgangswert die 5-Jahresprävalenz für 2016, ergibt sich eine Untergrenze.

Der pU verwendet eine verringerte Inzidenz für 2016, die um die Hälfte der medianen Behandlungsdauer mit Afatinib reduziert wird. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar.

Die Anteilswerte im Schritt 4 sind mit größerer Unsicherheit behaftet im Vergleich zu anderen Schritten. Wie der pU selbst erläutert, besteht Unklarheit beispielsweise bei der Ermittlung des Anteils der Patienten in der Erstlinientherapie, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, ob die Patienten einen Progress erlitten haben sowie ob Patienten mit einer Erhaltungstherapie eingeschlossen wurden. Darüber hinaus ist es unklar, ob Patienten mit NSCLC, das unter platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, berücksichtigt wurden.

Zudem ergibt sich dadurch eine Unsicherheit, dass nur 39 Patienten in der einen Quelle [29] und 121 Patienten in der anderen [31] ausgewertet wurden.

Des Weiteren vernachlässigt der pU die Einschränkung in der Fachinformation auf Patienten mit NSCLC, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.

Insgesamt stellt die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation wahrscheinlich eine Unterschätzung dar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einer konstanten alters- und geschlechtsspezifischen rohen Erkrankungsrate für das Lungenkarzinom seit 2012 aus. Aufgrund des demografischen Wandels errechnet er eine Zunahme der absoluten Zahlen für die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich für die Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, die chemotherapeutisch vorbehandelt wurden, folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- für Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist: Docetaxel
- für Patienten, für die eine weitere Chemotherapie nicht angezeigt ist: BSC

Der G-BA beschreibt BSC als diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet und konkretisiert, dass tumorspezifische Therapien in der Regel nicht Bestandteil einer BSC sind. Der pU setzt die Kosten für BSC mit einem Tagessatz vollständige spezielle ambulante palliative Versorgung (SAPV) an. Da SAPV regional, geregelt ist, gibt der pU beispielhaft für Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein mit 225,00 € an. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind jedoch patientenindividuell unterschiedlich.

Des Weiteren stellt der pU Kosten ergänzend für Erlotinib dar. Dies wird im Weiteren nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Afatinib und Docetaxel sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Afatinib und Docetaxel sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Afatinib und Docetaxel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2016 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bei Afatinib gibt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Der pU berücksichtigt bei Docetaxel die Pauschalen der Hilfstaxe zur Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen, eine Begleitmedikation mit Dexamethason sowie Pauschalen aus Onkologievereinbarungen.

Die Gabe von Dexamethason als Begleitmedikation von Docetaxel ist laut Fachinformation nicht zwingend vorgeschrieben. Pauschalen der Onkologievereinbarungen finden bei der Kostenberechnung keine Berücksichtigung. Für die Berechnung der Kosten der zytostatischen Infusionstherapie können entsprechende EBM-Ziffern zugrunde gelegt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Afatinib sind plausibel. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Docetaxel liegen trotz der Mängel bei der Berücksichtigung der GKV-Zusatzleistungen in einem plausiblen Bereich.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt stellt die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation wahrscheinlich eine Unterschätzung dar.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Afatinib sind plausibel. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Docetaxel liegen trotz des Mangels bei der Berücksichtigung der GKV-Zusatzleistungen in einem plausiblen Bereich. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Afatinib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Afatinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Docetaxel	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie).</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Afatinib	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet	3793–4165	Insgesamt stellt die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation wahrscheinlich eine Unterschätzung dar.
	davon		
	Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	59,0 %	Diese Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet, da wenig Patienten in den beiden zitierten Quellen [29,31] ausgewertet wurden.
Patienten, für die eine weitere Chemotherapie nicht angezeigt ist	41,0 %		
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Afatinib	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet	34 402,68 ^b	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Afatinib sind plausibel.
Docetaxel	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet davon Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	24 863,83 ^c	Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten für Docetaxel liegen trotz der Mängel bei der Berücksichtigung der GKV-Zusatzleistungen in einem plausiblen Bereich.
BSC	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet davon Patienten, für die eine weitere Chemotherapie nicht angezeigt ist	82 125,00	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

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

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 40 mg. Bei Patienten, die die Anfangsdosis von 40 mg/Tag im ersten Behandlungszyklus (28 Tage beim NSCLC mit Plattenepithel-Histologie) gut vertragen (d. h. kein Auftreten von Diarrhö, Hautausschlag, Stomatitis oder anderen Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad > 1), kann eine Dosiserhöhung bis zur Tageshöchstdosis von 50 mg/Tag vorgenommen werden. Symptomatische Nebenwirkungen (z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen) lassen sich erfolgreich durch eine Unterbrechung der Behandlung und Dosisreduktion (in 10 mg-Schritten) oder durch Absetzen von Afatinib behandeln. Eine dauerhafte Beendigung ist in Erwägung zu ziehen, wenn der Patient eine Dosis von 20 mg/Tag nicht verträgt. Nach einer Dosisreduktion sollte keine Dosiserhöhung erfolgen.

Afatinib soll nicht gemeinsam mit Nahrung eingenommen werden. Mindestens drei Stunden vor und mindestens eine Stunde nach Einnahme sollte der Patient keine Nahrung zu sich nehmen. Eine vergessene Afatinib-Dosis sollte noch am gleichen Tag eingenommen werden. Beträgt der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis jedoch weniger als acht Stunden, darf die vergessene Dosis nicht mehr eingenommen werden.

Die Behandlung mit Afatinib soll bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt.

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

Eine Unterbrechung oder das Absetzen von Afatinib muss bei der Diagnose einer ulzerativen Keratitis erfolgen. Weiterhin muss Afatinib abgesetzt werden, wenn eine interstitielle Lungenerkrankung oder eine schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion vorliegt. Die Anwendung von Afatinib wird bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Nierenfunktion, schwer beeinträchtigter Leberfunktion sowie bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Des Weiteren sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption Afatinib nicht einnehmen.

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

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

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

Afatinib ist ein P-gp²-Substrat. Patienten, die eine Behandlung mit einem P-gp-Inhibitor benötigen, sollten diesen zeitlich versetzt einnehmen, vorzugsweise mit einem Abstand von 6 Stunden oder 12 Stunden.

Afatinib ist auch ein Substrat und Inhibitor des BCRP³-Transporters und kann die Bioverfügbarkeit oral verabreichter BCRP-Substrate erhöhen.

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

² P-gp: P-Glykoprotein.

³ BCRP: Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein).

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Boehringer Ingelheim. LUX-lung 8: a Phase III trial of afatinib (BIBW 2992) versus erlotinib for the treatment of squamous cell lung cancer after at least one prior platinum based chemotherapy; study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.02.2016 [Zugriff: 23.05.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523587>.
4. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, Farina G, Veronese S, Rulli E et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(10): 981-988.
5. Ratiopharm. Docetaxel-ratiopharm 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Hall PE, Spicer J, Popat S. Rationale for targeting the ErbB family of receptors in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Future Oncol* 2015; 11(15): 2175-2191.
7. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137(6): 828-860.
8. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, Curescu S, Sakalauskas R, Manikhas GM et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4113-4120.
9. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014; 25(9): 1681-1690.
10. 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; 33(30): 3488-3515.
11. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer; version 4.2016; featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14(3): 255-264.

12. National Institute for Health and Care Excellence. Erlotinib and gefitinib for treating non-small-cell lung cancer that has progressed after prior chemotherapy [online]. 16.12.2015 [Zugriff: 08.07.2016]. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 374). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta374/resources/erlotinib-and-gefitinib-for-treating-nonsmallcell-lung-cancer-that-has-progressed-after-prior-chemotherapy-82602789240517>
13. 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.
14. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123-132.
15. Leon L, Lee G. Comparative efficacy and safety of erlotinib in non-small cell lung cancer of squamous cell and adenocarcinoma histology in the phase 3 NCIC CTG BR.21 and SATURN (BO18192) trials [Poster]. 37th European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; 28.09.-02.10.2012; Wien, Österreich.
16. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens 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; 13(3): 300-308.
17. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol* 2014; 32(18): 1902-1908.
18. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, Gallo C, Camps C, Schuette W et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1377-1382.
19. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(9): 595-605.
20. Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer* 2014; 85(1): 66-73.
21. Boehringer Ingelheim. GIOTRIF 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

22. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/kid_2015/krebs in deutschland 2015.pdf;jsessionid=1EE27F1BAD2FD5463BC527C76A67923.2 cid290?_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=1EE27F1BAD2FD5463BC527C76A67923.2.cid290?_blob=publicationFile).
23. Robert Koch-Institut. Datenbankabfragen: Lunge (C33-C34); Inzidenz, Mortalität, Prävalenz, Überleben [online]. 17.12.2015 [Zugriff: 04.04.2016]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 18.11.2009 [Zugriff: 11.11.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?_blob=publicationFile.
25. Boehringer Ingelheim. Schätzung der Inzidenzen (2013-2021) und 5-Jahres-Prävalenzen (2012-2021) des Lungenkarzinoms in Deutschland [unveröffentlicht]. 2016.
26. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; C33, C34 nicht-kleinzell. BC [online]. 19.05.2015 [Zugriff: 30.09.2015]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf.
27. Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistiken; C33, C34 kleinzell. BC [online]. 19.05.2015 [Zugriff: 05.11.2015]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34s_G.pdf.
28. Merk J, Reinecke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 31. Deutscher Krebskongress; 19.-22.02.2014; Berlin, Deutschland. 21.02.2014 [Zugriff: 11.11.2014]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
29. IMS Health. Assessment of patient population with NSCLC by stage, histology, lines of therapy and ECOG-PS in Germany based on IMS oncology analyzer [unveröffentlicht]. 2015.
30. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4): e002560.
31. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Nivolumab BMS): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 B; lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 12.08.2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12_Modul3B_Nivolumab.pdf.

32. Zietemann V, Duell T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2011; 73(1): 70-77.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU für den direkten Vergleich eingeschlossenen Studie

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Erlotinib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LUX-Lung 8	RCT, offen, aktiv kontrolliert, parallel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ^b mit Plattenepithelhistologie (Stadium IIIB oder IV), ECOG-PS 0 oder 1, mit Progress während oder nach platinbasierter Chemotherapie ^c für die eine Zweitlinientherapie angezeigt ist	Afatinib(N = 398) Erlotinib (N = 397)	Screening: bis zu 21 Tagen Behandlung: bis zum Krankheitsprogress oder zur Unverträglichkeit Nachbeobachtung: 28 Tage nach permanentem Absetzen der Studienmedikation	195 Zentren in 23 Ländern (Asien, Europa, Nord- und Südamerika) 03/2012–laufend Datenschnitte: 10/2013 ^d 03/2015 ^e	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: stratifiziert nach Ethnie (ostasiatisch / nicht ostasiatisch)</p> <p>c: mit mindestens 4 kompletten Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie als Erstlinientherapie</p> <p>d: geplant nach 372 Fällen aufgrund von Krankheitsprogression oder Tod</p> <p>e: für Gesamtüberleben</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Hersteller; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Afatinib vs. Erlotinib

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
LUX-Lung 8	<p>Afatinib: Startdosis 40 mg/Tag 1-mal täglich oral</p> <p>Einnahme in Zyklen von je 28 Tagen bis zur Unverträglichkeit</p> <p>Aufdosierung auf 50 mg/Tag bei guter Verträglichkeit ab dem 2. Zyklus möglich; Dosisreduktion^a bis auf 20 mg/Tag bei Unverträglichkeit</p>	<p>Erlotinib: Startdosis 150 mg/Tag 1-mal täglich oral</p> <p>Einnahme in Zyklen von je 28 Tagen bis zur Unverträglichkeit</p> <p>Dosisreduktion^b bis auf 50 mg/Tag bei Unverträglichkeit</p>	<p>Erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische Behandlung von tumorassoziierten Symptomen ▪ lokale Strahlentherapie zur Symptomlinderung (z. B. Knochenschmerzen) ▪ Bisphosphonate (außer Denosumab) ▪ Megestrolacetat und Antiandrogene und / oder Gonadorelin-Analoga zur Behandlung von Prostatakrebs <p>Nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Standardchemotherapie ▪ Immuntherapie ▪ Hormontherapie ▪ Strahlentherapie ▪ <u>für Afatinib:</u> P-Glykoprotein Inhibitoren (z. B. Amiodaron, Azithromycin, Captopril) und Induktoren (z. B. Carbamazepin, Ritonavir) ▪ <u>für Erlotinib:</u> CYP3A4 oder CYP1A2 Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Clarithromycin, Itraconazol, Grapefruit, Grapefruitsaft) und Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampizin)
<p>a: nach einem festgelegten Schema in 10-mg-Schritten b: nach einem festgelegten Schema in maximal 2 Schritten, von 150 mg/Tag auf 100 mg/Tag und von 100 mg/Tag auf 50 mg/Tag CYP: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>			

Anhang B – Abbildungen: Forest Plots zur TAILOR-Studie

Docetaxel vs. Erlotinib - 3 Subgruppen

Gesamtüberleben

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

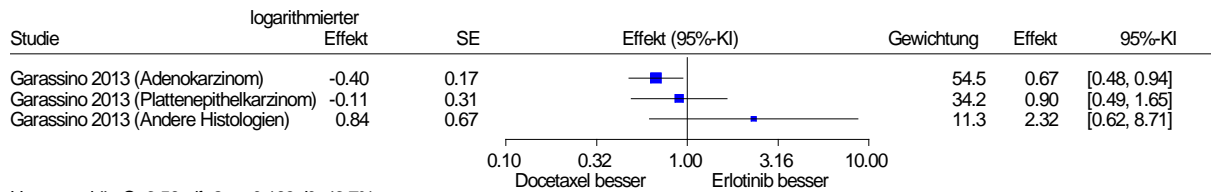


Abbildung 2: Vergleich von Docetaxel mit Erlotinib zu Gesamtüberleben bei Patienten der TAILOR-Studie mit Adeno-, Plattenepithelkarzinom oder anderen Histologien.

Effektschätzer: Hazard Ratio.

Docetaxel vs. Erlotinib - 2 Subgruppen

Gesamtüberleben

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

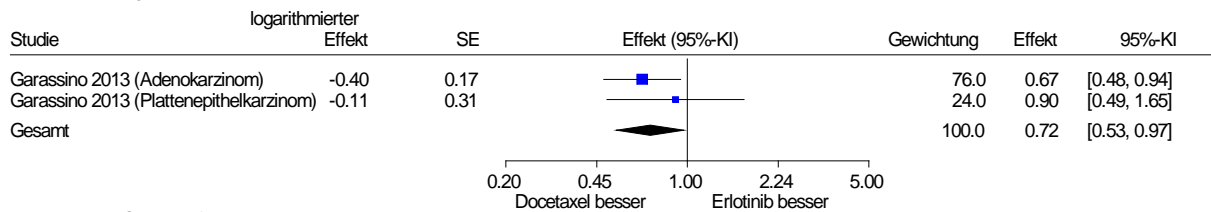


Abbildung 3: Vergleich von Docetaxel mit Erlotinib zu Gesamtüberleben bei Patienten der TAILOR-Studie mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinom. Effektschätzer: Hazard Ratio.

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Köhler, Michael; Deutsche PatientenLiga Atemwegs- erkrankungen e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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