



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

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

Afatinib

Vom 5. November 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16
5. Beschluss	18
6. Anhang	40
B. Bewertungsverfahren	53
1. Bewertungsgrundlagen	53
2. Bewertungsentscheidung	53
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
2.2 Nutzenbewertung	53
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	53
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
2.2.4 Therapiekosten	53
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	54
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	55
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	60
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	61
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	61
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	62
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	63

5.1	Stellungnahme von Boehringer Ingelheim GmbH & Co KG	63
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	120
5.3	Stellungnahme der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.....	150
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	159
5.5	Stellungnahme von medac GmbH.....	198
5.6	Stellungnahme von MSD SHARP & DOHME GMBH.....	204
5.7	Stellungnahme von Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA.....	212
5.8	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	230
D.	Anlagen.....	250
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	250
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	276

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Afatinib als Wirkstoff des Arzneimittels Giotrif[®] wurde erstmals am 15. November 2013 in den Verkehr gebracht. In seiner Sitzung am 08. Mai 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Afatinib gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 15. Mai 2015 befristet.

Am 13. Mai 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel, § 8 Nummer 5 Verfahrensordnung des G-BA, wonach die erforderlichen Nachweise spätestens am Tag des Fristablaufs vorzulegen sind, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Afatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Afatinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Afatinib (Giotrif®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Für Patienten ohne Vorbehandlung:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

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

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Docetaxel oder Pemetrexed

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

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

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

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

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

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

zu 1. Neben Afatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin

Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet ordnungsfähig im Off-Label-Use:
Carboplatin

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Afatinib: Beschluss vom 8. Mai 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 30. Juni 2014): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ordnungsfähig sind:
Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw.

Radiochemotherapie. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten, was angesichts definierter Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zählt eine Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib oder Erlotinib nach den vorliegenden Leitlinien und Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten zum Therapiestandard.

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

Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet; teils wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei ECOG-PS 2 als Option empfohlen, teils werden diesbezüglich keine Aussagen getroffen. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse, die explizit dieser Fragestellung nachgeht, spricht für diese Therapieoption auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 (Mörth C, Valachis A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer* 2014; 84 (3): 209-14.). Insbesondere für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie, die aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und zuvor noch nicht mit einem EGFR-TKI behandelt worden sind, wird, bei limitierter Evidenz aus klinischen Studien für diese Therapiesituation, eine Behandlung mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib oder Erlotinib in den Leitlinien einhellig empfohlen. Dabei geht aus den Leitlinienempfehlungen keine Präferenz für einen der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren hervor.

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

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

Da Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Regel einen negativen Status für die Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) aufweisen, kommt eine auf das ALK-positive NSCLC gerichtete Therapie nicht in Betracht.

Mit Nivolumab und Nintedanib stehen weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Afatinib wie folgt bewertet:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation Del19 liegt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Afatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als erheblich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation L858R ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für diese Patientengruppe wird in der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Afatinib festgestellt. Daher ist auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für diese Patientengruppe wird in der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Afatinib festgestellt. Daher ist auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 3 vor und zieht zudem die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 heran, die als unterstützende Ergebnisse angegeben werden. Bei der Studie Lux-Lung 3 handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed behandelt worden waren. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed).

Bei der Studie Lux-Lung 6 handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination Gemcitabin behandelt worden waren. Diese Studie wurde jedoch ausschließlich in Asien (China, Südkorea, Thailand) durchgeführt. Zudem wurden die Patienten in der Vergleichsgruppe mit Gemcitabin (in der Kombination mit Cisplatin) in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche behandelt, was laut Fachinformation nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin entspricht, die 1250 mg/m² Körperoberfläche für die kombinierte Therapie mit Cisplatin beträgt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine geeigneten Analysen zum Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 auf zulassungskonform behandelte Patienten vorgelegt. Deshalb wird die Studie Lux-Lung 6, wie bereits auch in der Dossierbewertung des IQWiG, in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen.

Die vorliegende Bewertung basiert somit auf den Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3. In diese randomisierte, kontrollierte, offene Studie wurden erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge (Stadium IIIB oder IV) mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn eingeschlossen, die zuvor noch keinen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten hatten (EGFR-TKI-naive Patienten) und die nicht mit einer Chemotherapie in Bezug auf die rezidierte und/oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt waren. Insgesamt wurden 345 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt auf eine Behandlung mit Afatinib (N = 230) oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (N = 115). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ethnie (asiatisch, nicht-asiatisch) und nach EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R oder andere Mutationen). Die Studie wurde multizentrisch an 133 Zentren in Asien, Australien, Europa und Nord- und Südamerika im Zeitraum August 2009 bis heute (noch nicht abgeschlossen) durchgeführt. Die Behandlung mit Afatinib erfolgte bis zur Krankheitsprogression, einer Unverträglichkeit der Therapie oder einem Therapieabbruch durch den behandelnden Arzt oder den Patienten. Nach Beendigung der Behandlung mit Afatinib konnten die Patienten zu einer geeigneten Folgetherapie wechseln, nach Möglichkeit zu einer Chemotherapie. Die Vergleichstherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed wurde über maximal 6 Zyklen zu je 21 Tagen angewandt oder konnte bei Krankheitsprogression, Unverträglichkeit, nicht akzeptablen Nebenwirkungen oder auf Wunsch des Patienten oder des Arztes vorzeitig abgebrochen werden. Im Anschluss konnten die Patienten eine geeignete Folgetherapie erhalten, nach Möglichkeit eine Monochemotherapie oder einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, einschließlich Afatinib. Im Ergebnis betrug die mediane Dauer der Behandlung mit Afatinib 336 Tage und war somit deutlich länger als die Dauer der Behandlung mit Cisplatin+Pemetrexed, die im Median 105 Tage durchgeführt wurde.

Zu der Lux-Lung 3-Studie wurden Analysen zu 3 Datenschnitten vorgelegt. Der 1. Datenschnitt vom 09.02.2012 umfasst die finale konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts PFS und eine Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Der 2. Datenschnitt vom 21.01.2013 wurde auf Veranlassung der Zulassungsbehörden für eine weitere Interimsanalyse zum Gesamtüberleben durchgeführt. Auf diesen beiden Datenschnitten basiert die erste Nutzenbewertung zu Afatinib in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, über die der G-BA am 08.05.2014 beschlossen hat. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 15.05.2015 befristet. Für die vorliegende Bewertung liegen nun auch die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013 vor, der die finale Analyse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben umfasst. Im Vergleich zur Datengrundlage der ersten Nutzenbewertung zu Afatinib liegen mit dem 3. Datenschnitt neue Ergebnisse vor. Der 3. Datenschnitt wird in der vorliegenden Bewertung primär herangezogen, da dieser einen längeren Zeitraum als der 1. oder 2. Datenschnitt abbildet und insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben deutlich mehr Ereignisse umfasst. Zudem handelt es sich bei dem 3. Datenschnitt um die prospektiv geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Gesamtpopulation der Lux-Lung 3-Studie zeigt sich bei keinem der 3 Datenschnitte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. In der Analyse der Subgruppen zeigt sich jedoch zu allen 3 Datenschnitten ein Beleg für eine Effektmodifikation in Abhängigkeit davon, welcher EGFR-Mutationsstatus vorliegt: „Del19“, „L858R“ oder „andere EGFR-Mutationen“. Daher werden für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen.

Für die Bewertung des Endpunktes Gesamtüberlebens werden primär die Ergebnisse des 3. Datenschnitts herangezogen, da dieser im Vergleich zum 2. Datenschnitt einen längeren Zeitraum umfasst, durch die größere Anzahl an Ereignissen an Aussagekraft gewinnt und die prospektiv geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben darstellt. Unter Berücksichtigung,

dass die Ergebnisse des 3. Datenschnitts durch Therapiewechsel bzw. Folgetherapien mit einer höheren Unsicherheit behaftet sind, werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts ergänzend einbezogen.

Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Ergebnisse des 3. Datenschnitts eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,54, KI: 0,36; 0,79, p-Wert = 0,002). Die mediane Überlebenszeit lag in der Afatinib-Gruppe bei 33,3 Monaten gegenüber 21,1 Monaten in der Cisplatin + Pemetrexed-Gruppe, womit eine Verlängerung des Überlebens von 12,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse der finalen Analyse zum Gesamtüberleben (3. Datenschnitt) bestätigen die Ergebnisse der Interimsanalyse (2. Datenschnitt) bzw. zeigen ein Zunahme in der Verlängerung des Gesamtüberlebens (2. Datenschnitt: HR: 0,55, 95 % KI: 0,36; 0,85, p = 0,006, medianes Gesamtüberleben: 31,6 versus 21,1 Monate).

Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R ist anhand des 3. Datenschnitts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed erkennbar (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292). Auch zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (2. Datenschnitt) ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied erkennen (HR: 1,30, KI: 0,76; 2,23, p = 0,332).

Für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigen die Ergebnisse des 3. Datenschnitts keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben auf (HR: 2,42, KI: 0,96; 6,11, p-Wert = 0,054). Demgegenüber wies die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hin (HR: 3,08, KI: 1,04; 9,15, p-Wert = 0,034).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich in der Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppe für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen.

Für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,26, KI: 0,17; 0,42, p < 0,001). Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R sowie Patienten mit anderen EGFR-Mutationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed festgestellt werden.

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

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

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Lux-Lung 3-Studie mit den Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).

In Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed bei den Endpunkten Dyspnoe, Husten, Schmerzen

(Brust), Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen und Haarausfall. Für den Endpunkt Dyspnoe liegt eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus vor: In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 sowie EGFR-Mutation L858R zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. Dagegen zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed zeigt sich in Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie für die Endpunkte Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden.

Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich bei den Endpunkten Schmerzen und Obstipation, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere) und periphere Neuropathie.

Wenngleich es sich bei Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schmerzen oder Fatigue um relevante Symptome der Erkrankung handelt, werden die mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobenen Symptome in Bezug auf deren Schweregrad in der Lux-Lung 3 Studie als nicht-schwerwiegend eingestuft. Dem liegt zugrunde, dass die Ausgangswerte der Patienten auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hinweisen, z.B. liegt der mittlere Ausgangswert für die Dyspnoe auf einer Skala von 0 bis 100 in den beiden Behandlungsgruppen bei 22,1 bzw. 24,9 (EORTC QLQ-LC13) und 27,1 bzw. 25,5 (EORTC QLQ-C30). Auch unter Berücksichtigung einer Zunahme des Wertes um 10 Punkte im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert, entsprechend dem klinisch relevanten minimalen Unterschied (*minimal important difference; MID*), lässt dies nicht darauf schließen, dass es sich bei den Symptomen in Bezug auf den Schweregrad um per se schwerwiegende Symptome handelt. Weitere Informationen, die eine Beurteilung des Schweregrades der Symptome erlauben würden, liegen nicht vor.

Zusammenfassend ergeben sich aus den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Anbetracht der einzelnen Endpunkte sowohl Vorteile als auch Nachteile für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed sowie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Vorteile in Relation zu den Nachteilen überwiegen.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Lux-Lung 3-Studie anhand der Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Bei allen weiteren Endpunkten, die im EORTC QLQ-C30 die Lebensqualität abbilden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Die Subgruppenanalysen zeigen keine relevanten Effektmodifikationen auf. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.

Nebenwirkungen

Die Bewertung der Nebenwirkungen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed anhand der in der Lux-Lung 3-Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wird durch die deutlich unterschiedliche Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen erschwert. Die mediane Behandlungsdauer in der Afatinib-Behandlungsgruppe betrug 336 Tage gegenüber 105 Tagen in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast

dreimal längere Beobachtungszeit in der in der Afatinib- Behandlungsgruppe im Vergleich zur Cisplatin + Pemetrexed- Behandlungsgruppe. Die vorliegende Auswertung anhand des Inzidenzdichteverhältnisses, mit der prinzipiell unterschiedliche Beobachtungszeiten berücksichtigt werden können, werden im vorliegenden Fall als nicht angemessen eingeschätzt. Auch Überlebenszeitanalysen, die in der Regel eine adäquate Analysemethode bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten darstellt, werden im vorliegenden Fall als schwer interpretierbar eingeschätzt. Die vorliegende Bewertung basiert daher lediglich auf dem Vergleich der naiven Proportionen (Anteil der Patienten mit Ereignis).

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) betrug 31,0 % in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 22,5 % in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug 62,4 % in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 56,8 % in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Die Therapie wurde bei 16,2 % der Patienten in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 15,3 % der Patienten in der Cisplatin + Pemetrexed -Behandlungsgruppe aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Unter Berücksichtigung der deutlich längeren Beobachtungsdauer von Afatinib und des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials ergeben sich auf Basis der naiven Proportionen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich somit im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.

Gesamtbewertung

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Aufgrund der relevanten Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben wird eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib nach EGFR-Mutationsstatus vorgenommen:

Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:

Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 für die Behandlung mit Afatinib eine Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Cisplatin + Pemetrexed, deren Ausmaß als eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Maßgeblich für diese Bewertung sind die Ergebnisse der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Im Vergleich zur Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) zeigt die finale Analyse eine Zunahme der Verlängerung der Überlebensdauer, die bereits in der Interimsanalyse statistisch signifikant vorlag, jedoch mit Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse behaftet war.

Zudem liegen für die Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 überwiegend positive Effekte hinsichtlich einzelner Endpunkte vor, welche die Symptomatik und Lebensqualität abbilden. Diese stützen das Ergebnis der Gesamtbewertung.

In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten.

Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, wird für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation Del19 ein erheblicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene

ist insbesondere die Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:

Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed auf. Maßgeblich für die vorliegende Bewertung ist die finale Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt).

Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen, dieses Ergebnis war aufgrund der geringeren Aussagekraft einer Interimsanalyse jedoch mit Unsicherheiten behaftet; zudem war das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe noch nicht erreicht. Durch Hinzunahme der finalen Analyse zum Gesamtüberleben lässt sich nun für den vorliegenden Beschluss mit hinreichender Aussagesicherheit feststellen, dass für diese Patientengruppe kein positiver Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hinsichtlich des Gesamtüberlebens vorliegt: medianes Überleben 27,6 Monaten unter Afatinib versus 40,3 Monate unter Cisplatin + Pemetrexed; der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292).

Hinsichtlich der Symptomatik, die durch verschiedene Endpunkte aus den verwendeten Krebs- und Lungenkrebs-spezifischen Fragebögen abgebildet wird, weist Afatinib sowohl positive als auch negative Effekte auf, wobei die positiven Effekte die negativen Effekte überwiegen. Daneben zeigen mehrere Endpunkte zur Symptomatik keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Symptome werden hinsichtlich ihres Schweregrades als nicht-schwerwiegende Symptome bewertet. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomatik limitiert.

Hinsichtlich der Lebensqualität liegt ein positiver Effekt von Afatinib vor, der sich in einem von sechs Endpunkten abbildet, mit denen die diversen Aspekte zur Beurteilung der Lebensqualität erhoben wurden. Bei den Ergebnissen zu den weiteren erhobenen fünf Lebensqualitätsendpunkten zeigt sich jedoch kein positiver Effekt.

In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten.

In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben kein positiver Effekt vorliegt. Bei den weiteren in der Studie erhobenen Endpunkten zeigt sich insgesamt kein eindeutiger Vorteil auf, um trotz der fehlenden Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen feststellen zu können. In der Gesamtbewertung ist daher für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation L858R ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:

Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) wies auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib hin. Dieses Ergebnis bestätigte sich in den nun primär für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben herangezogenen Ergebnissen der finalen Analyse (3. Datenschnitt) nicht. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit weder ein positiver Effekt noch ein eindeutig negativer Effekt anhand der vorliegenden Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ableitbar.

Für die Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass es sich um eine kleine Patientengruppe in der Lux-Lung 3-Studie handelt, die verschiedene andere seltene EGFR-Mutationen umfasst und somit in Bezug auf dieses Merkmal heterogen zusammengesetzt ist. Wenngleich die im Dossier vorgelegten zusätzlichen Daten zu dieser Patientengruppe unter Einbeziehung weiterer Afatinib-Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, so stützen diese die auch im Stellungnahmeverfahren zu dem vorliegenden

Beschluss vertretene Auffassung, dass unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahl und der heterogenen Zusammensetzung spezifisch für diese Patientengruppe, die lediglich auf Basis der Subgruppenanalysen definiert wurde, weder Nutzen noch Zusatznutzen anhand der vorliegenden Studienergebnisse hinreichend beurteilbar sind.

Unter Berücksichtigung dieser Argumente und in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten wird für die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) nicht belegt ist.

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2

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

Begründung:

Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus der Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 auf Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand von relevanten Studien als nachgewiesen angesehen werden, dass dieser Unterschied im ECOG-Performance-Status keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Afatinib sowie die Effekte von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie Lux-Lung 2 handelt es sich um eine einarmige Studie, die für eine Bewertung des Nutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt (Dossierbewertung A15-17).

Gegenüber dem Beschluss vom 8. Mai 2014 zu Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben sich auf Basis der Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für den vorliegenden Beschluss höhere Patientenzahlen, die neben der zwischenzeitlichen Steigerung der Prävalenz und Inzidenz vorwiegend auf den Angaben zum Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen beim NSCLC zurückzuführen sind.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier sowie in seiner Stellungnahme die Auffassung dar, dass als relevante Ausgangsbasis für alle Berechnungen (vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten) die Summe aus Inzidenz und 5-Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms heranzuziehen sei. Dieser Auffassung wird nicht in Gänze gefolgt: Hinsichtlich der Herleitung der Anzahl der nicht vorbehandelten Patienten kann angenommen werden, dass fast alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet bereits vorbehandelt sind bzw. bereits behandelt werden. Somit stellt für Herleitung der Anzahl der nicht-vorbehandelten Patienten die Inzidenz die relevante Datengrundlage dar. Demgegenüber wird für die Herleitung der Anzahl der Patienten nach Vorbehandlung dem Vorgehen gefolgt, hierfür die Summe aus Inzidenz und 5-Jahresprävalenz als eine Obergrenze heranzuziehen, da sowohl die inzidenten Fälle eines Jahres als auch die Fälle der 5-Jahres-Prävalenz in dem betreffenden Jahr prinzipiell für eine Folgetherapie infrage kommen können.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2015).

Behandlungsdauer:

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

Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen. In Bezug auf die hier dargestellten Kombinationstherapien wird für Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde gelegt, da diese der empfohlenen Zyklusdauer für Cisplatin laut Fachinformation des jeweiligen Kombinationsarzneimittels entspricht.

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 16. August 2014 eingegangen am 20. August 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. November 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. April 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 13. Mai 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 Verfo ist der 15. Mai 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Mai 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Afatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder

sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Oktober 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. November 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. September 2015 13. Oktober 2015 20. Oktober 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. November 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib

Vom 5. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. November 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 27. November 2015 (BAnz AT 17.12.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Afatinib in der Fassung des Beschlusses vom 8. Mai 2014 (BAnz AT 06.06.2014 B2) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Afatinib wie folgt ergänzt:

Afatinib

Beschluss vom: 5. November 2015

In Kraft getreten am: 5. November 2015

BAnz AT 06.01.2016 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 25.9.2013]:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

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

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

- a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:
Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.
- b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib
- oder*
- Docetaxel oder Pemetrexed

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

Afatinib vs. Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (Studie Lux-Lung 3)²

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-17)

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19</i>					
1. Datenschnitt 09.02.2012	113	n. b. [n. b.; n. b.] 24 (21,2)	57	n. b. [18,8 ; n. b.] 18 (31,6)	HR: 0,58 [0,31; 1,07] p = 0,075
2. Datenschnitt 21.01.2013	113	31,6 [26,7; 37,5] 51 (45,1)	57	21,1 [16,3; 29,1] 36 (63,2)	HR: 0,55 [0,36; 0,85] p = 0,006 AD: +10,5 Monate
3. Datenschnitt 14.11.2013	112 ^b	33,3 [26,8; 41,5] 63 (56,3)	57	21,1 [16,3; 30,7] 43 (75,4)	HR: 0,54 [0,36; 0,79] p = 0,002 AD: +12,2 Monate
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation L858R</i>					
1. Datenschnitt 09.02.2012	91	n. b. [17,7; n. b.] 28 (30,8)	47	n. b. [21,6; n. b.] 9 (19,1)	HR: 1,77 [0,84; 3,76] p = 0,130
2. Datenschnitt 21.01.2013	91	27,2 [19,8; n. b.] 46 (50,5)	47	n. b. [24,3; n. b.] 19 (40,4)	HR: 1,30 [0,76; 2,23] p = 0,332
3. Datenschnitt 14.11.2013	91	27,6 [19,8; 41,7] 56 (61,5)	47	40,3 [24,3; n. b.] 23 (48,9)	HR: 1,30 [0,80; 2,11] p = 0,292
<i>Subgruppe: andere EGFR-Mutationen</i>					
1. Datenschnitt 09.02.2012	26	15,4 [7,5; 24,9] 15 (57,7)	11	19,7 [6,8; n. b.] 4 (36,4)	HR: 1,99 [0,66; 6,01] p = 0,213
2. Datenschnitt 21.01.2013	26	15,9 [7,5; 24,6] 19 (73,1)	11	n. b. [6,8; n. b.] 4 (36,4)	HR: 3,08 [1,04; 9,15] p = 0,034
3. Datenschnitt 14.11.2013	27 ^b	15,4 [7,5; 24,6] 21 (77,8)	11	40,8 [6,8; 42,3] 7 (63,6)	HR: 2,42 [0,96; 6,11] p = 0,054

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19</i>					
	112 ^b	k.A. 80 (71,4)	57	k.A. 35 (61,4)	HR: 0,26 [0,17; 0,42] p < 0,001
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation L858R</i>					
	91	k.A. 72 (79,1)	47	k.A. 26 (55,3)	HR: 0,75 [0,48; 1,19] p = 0,219
<i>Subgruppe: andere EGFR-Mutationen</i>					
	27 ^b	k.A. 24 (88,9)	11	k.A. 9 (81,8)	HR: 1,67 [0,77; 3,62] p = 0,183

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik					
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)^{d,e}					
Dyspnoe					
<i>EGFR-Mutation Del19</i>	112	15,8 [5,6; n. b.] 54 (48,2)	57	3,4 [1,6; 8,3] 33 (57,9)	HR: 0,61 [0,39; 0,95] p = 0,025 AD: +12,4 Monate
<i>EGFR-Mutation L858R</i>	91	14,5 [6,3; 20,1] 45 (49,5)	47	2,7 [1,5; 5,5] 28 (59,6)	HR: 0,48 [0,30; 0,78] p = 0,002 AD: +11,8 Monate
<i>Andere EGFR-Mu- tationen</i>	27	1,5 [1,2; 5,5] 22 (81,5)	11	4,4 [1,6; n. b.] 6 (54,5)	HR: 2,47 [1,00; 6,12] p = 0,041 AD: -2,9 Monate
Bluthusten	230	n. b. [n. b.; n. b.] 46 (20,0)	115	n. b. [n. b.; n. b.] 11 (9,6)	HR: 1,75 [0,89; 3,45] p = 0,100
Husten	230	27,0 [19,2; n. b.] 82 (35,7)	115	8,0 [4,4; n. b.] 44 (38,3)	HR: 0,59 [0,40; 0,87] p = 0,006 AD: +19,0 Monate
Schmerzen (Arm/Schulter)	230	12,1 [7,6; 20,8] 110 (47,8)	115	28,2 [4,4; n. b.] 44 (38,3)	HR: 0,92 [0,64; 1,31] p = 0,627
Schmerzen (Brust)	230	42,2 [20,1; n. b.] 83 (36,1)	115	8,3 [5,8; n. b.] 45 (39,1)	HR: 0,64 [0,44; 0,93] p = 0,018 AD: +33,9 Monate
Schmerzen (andere)	230	4,9 [3,4; 6,7] 131 (57,0)	115	6,2 [3,6; 8,8] 49 (42,6)	HR: 1,08 [0,78; 1,51] p = 0,636

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Haarausfall	230	3,5 [2,8; 4,1] <i>154 (67,0)</i>	115	1,7 [1,5; 2,0] <i>77 (67,0)</i>	HR: 0,61 [0,46; 0,80] p < 0,001 AD: +1,8 Monate
Mundschmerzen	230	0,8 [0,8; 0,8] <i>194 (84,3)</i>	115	2,9 [2,4; 3,7] <i>68 (59,1)</i>	HR: 2,55 [1,90; 3,41] p < 0,001 AD: -2,1 Monate
Periphere Neuro- pathie	230	2,9 [2,2; 4,2] <i>159 (69,1)</i>	115	5,1 [4,2; 5,8] <i>64 (55,7)</i>	HR: 1,24 [0,92; 1,66] p = 0,160
Schluck-beschwer- den	230	2,8 [1,5; 5,8] <i>147 (63,9)</i>	115	10,4 [5,6; n. b.] <i>43 (37,4)</i>	HR: 1,84 [1,30; 2,59] p < 0,001 AD: -7,6 Monate
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^{d,e}					
Dyspnoe					
<i>EGFR-Mutation Del19</i>	112	37,4 [17,7; n. b.] <i>39 (34,8)</i>	57	5,4 [2,4; n. b.] <i>28 (49,1)</i>	HR: 0,37 [0,22; 0,63] p = 0,001 AD: +32,0 Monate
<i>EGFR-Mutation L858R</i>	91	22,2 [13,7; n. b.] <i>34 (37,4)</i>	47	3,6 [2,2; 10,5] <i>24 (51,1)</i>	HR: 0,39 [0,23; 0,67] p < 0,001 AD: +18,6 Monate
<i>Andere EGFR-Mu- tationen</i>	27	5,6 [2,2; 10,4] <i>15 (55,6)</i>	11	n. b. [2,8; n. b.] <i>3 (27,3)</i>	HR: 2,98 [0,86; 10,33] p = 0,070
Fatigue	230	3,0 [2,2; 5,6] <i>152 (66,1)</i>	115	1,7 [1,1; 2,6] <i>80 (69,6)</i>	HR: 0,69 [0,52; 0,91] p = 0,007 AD: +1,3 Monate

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schlaflosigkeit	230	10,4 [6,9; 17,1] <i>116 (50,4)</i>	115	20,5 [3,6; n. b.] <i>45 (39,1)</i>	HR: 0,98 [0,69; 1,39] p = 0,886
Schmerzen	230	4,2 [2,8; 5,6] <i>147 (63,9)</i>	115	3,1 [2,2; 4,0] <i>72 (62,6)</i>	HR: 0,83 [0,62; 1,10] p = 0,188
Appetitverlust					
<i>EGFR-Mutation Del19</i>	112	4,9 [1,5; 13,9] <i>66 (58,9)</i>	57	2,8 [1,7; 4,2] <i>35 (61,4)</i>	HR: 0,81 [0,53; 1,23] p = 0,304
<i>EGFR-Mutation L858R</i>	91	8,9 [3,1; 14,2] <i>54 (59,3)</i>	47	2,1 [1,5; 4,4] <i>28 (59,6)</i>	HR: 0,61 [0,38; 0,98] p = 0,035 AD: +6,8 Monate
<i>Andere EGFR-Mu- tationen</i>	27	1,5 [0,8; 3,0] <i>20 (74,1)</i>	11	3,8 [0,8; n. b.] <i>6 (54,5)</i>	HR: 2,31 [0,92; 5,79] p = 0,062
Diarrhö	230	0,8 [0,8; 0,8] <i>210 (91,3)</i>	115	13,7 [11,3; n. b.] <i>30 (26,1)</i>	HR: 7,80 [5,18; 11,75] p < 0,001 AD: -12,9 Monate
Übelkeit und Erbrechen	230	7,4 [4,8; 12,4] <i>130 (56,5)</i>	115	2,1 [1,6; 2,9] <i>74 (64,3)</i>	HR: 0,55 [0,40; 0,74] p < 0,001 AD: +5,3 Monate
Obstipation	230	17,7 [9,7; 20,8] <i>108 (47,0)</i>	115	7,6 [3,6; n. b.] <i>48 (41,7)</i>	HR: 0,73 [0,52; 1,04] p = 0,079

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)^{d,e}					
Globaler Gesundheitsstatus	230	3,5 [2,8; 5,6] <i>144 (62,6)</i>	115	3,8 [2,8; 5,8] <i>65 (56,5)</i>	HR: 1,00 [0,74; 1,35] p = 0,997
Emotionale Funktion	230	12,1 [7,7; 17,1] <i>114 (49,6)</i>	115	8,5 [5,5; n. b.] <i>45 (39,1)</i>	HR: 0,91 [0,64; 1,30] p = 0,612
Kognitive Funktion	230	4,9 [3,5; 8,3] <i>144 (62,6)</i>	115	3,1 [2,1; 4,2] <i>69 (60,0)</i>	HR: 0,77 [0,57; 1,03] p = 0,078
Körperliche Funktion	230	5,6 [3,5; 9,5] <i>139 (60,4)</i>	115	2,8 [2,1; 4,4] <i>70 (60,9)</i>	HR: 0,73 [0,54; 0,98] p = 0,031 AD: +2,8 Monate
Rollenfunktion	230	2,9 [2,2; 4,9] <i>157 (68,3)</i>	115	2,4 [1,7; 3,5] <i>70 (60,9)</i>	HR: 0,92 [0,69; 1,23] p = 0,585
Soziale Funktion	230	4,8 [2,8; 7,6] <i>136 (59,1)</i>	115	3,5 [2,4; 7,1] <i>62 (53,9)</i>	HR: 0,98 [0,72; 1,33] p = 0,891

(Fortsetzung)

Endpunkt	Afinib		Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
Nebenwirkungen ^{d,f}				
Unerwünschte Ereignisse gesamt				
	229	229 (100)	111	109 (98,2)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
	229	71 (31,0)	111	25 (22,5)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)				
CTCAE-Grad ≥ 3	229	143 (62,4)	111	63 (56,8)
CTCAE-Grad 3	229	119 (52,0)	111	49 (44,1)
CTCAE-Grad 4	229	9 (3,9)	111	11 (9,9)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen				
	229	37 (16,2)	111	17 (15,3)
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Ein Patient mit Wild-Typ-Mutation war bis zum 3. Datenschnitt in der Subgruppe Del 19 enthalten. Für den 3. Datenschnitt wurde er der Subgruppe der Patienten mit anderen Mutationen zugeordnet. Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zur Subgruppe der Patienten mit anderen Mutationen ohne Patient mit Wild-Typ-Mutation (N = 26): HR [95 %-KI] = 2,35 [0,93; 5,96]; p = 0,065</p> <p>^c Daten aus dem Dossier (3. Datenschnitt vom 14.11.2013)</p> <p>^d Daten des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013</p> <p>^e Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>^f Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen ist eine quantitative Bewertung nicht möglich, weshalb lediglich die naiven Proportionen dargestellt werden</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); Del 19 = Deletion im Exon 19; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; L858R = Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; vs. = versus</p>				

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2

Es liegen keine relevanten Daten vor.

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Es liegen keine relevanten Daten vor.

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

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

ca. 2 740 – 6 420

davon:

a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:

ca. 1 530 – 3 590

b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:

ca. 850 – 1 980

c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:

ca. 360 – 840

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2

ca. 740 – 1 740

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

ca. 190 – 440

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Giotrif® (Wirkstoff: Afatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2015): [http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR - Product Information/human/002280/WC500152392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf)

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

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

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ³	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Afatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Gefitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Erlotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:⁴</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin ⁵	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

³ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

⁴ Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben.

⁵ Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁶	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 Tabletten mit 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365	365 Tabletten mit 250 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 Tabletten mit 150 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ²	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 Durchstechflaschen mit 1 000 mg
Vinorelbin	25 - 30 mg/m ²	47,3 - 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	52	52 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit 50 mg 52 Durchstechflaschen mit 10 mg
Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:⁴</i>					
Cisplatin	75 - 100 mg/m ²	141,8 - 189 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg bis 2 x 100 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 100 mg 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Carboplatin ⁷	500 mg/m ²	945 mg	1 x 600 mg 1 x 450 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 600 mg 17 Durchstechflaschen mit 450 mg

⁶ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m².

⁷ Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁶	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Vinorelbin	25 - 30 mg/m ²	47,3 - 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	34	34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 50 mg 34 Durchstechflaschen mit 10 mg
+ Gemcitabin	1 250 mg/m ²	2 362,5 mg	2 x 1 000 mg 2 x 200 mg	34	68 Durchstechflaschen mit 1 000 mg 68 Durchstechflaschen mit 200 mg
+ Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ²	330,8 mg	1 x 300 mg 2 x 30 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 300 mg 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Afatinib	2 797,37 € 40 mg, 28 Tabletten	2 639,11 € [1,77 € ⁸ ; 156,49 € ⁹]
Carboplatin	333,81 € 600 mg, 1 Durchstechflasche 252,90 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	316,72 € [1,77 € ⁸ ; 15,32 € ⁹] 239,65 € [1,77 € ⁸ ; 11,48 € ⁹]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 47,37 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	71,39 € [1,77 € ⁸ ; 3,10 € ⁹] 43,87 € [1,77 € ⁸ ; 1,73 € ⁹]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ⁸ ; 65,76 € ⁹]
Erlotinib	2 887,67 € 150 mg, 30 Tabletten	2 663,74 € [1,77 € ⁸ ; 222,16 € ⁹]
Gefitinib	3 458,64 € 250 mg, 30 Tabletten	3 262,62 € [1,77 € ⁸ ; 194,25 € ⁹]
Gemcitabin	74,21 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche 28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 € ⁸ ; 3,00 € ⁹] 26,07 € [1,77 € ⁸ ; 0,84 € ⁹]
Paclitaxel	1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche 127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	1 124,11 € [1,77 € ⁸ ; 55,55 € ⁹] 119,98 € [1,77 € ⁸ ; 5,52 € ⁹]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ⁸ ; 454,16 € ⁹]
Vinorelbin	152,31 € 50 mg, 1 Durchstechflasche 39,25 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	143,83 € [1,77 € ⁸ ; 6,71 € ⁹] 36,14 € [1,77 € ⁸ ; 1,34 € ⁹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2015

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ¹⁰	Kosten pro Leistung ¹¹	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin	<u>Forcierte Diurese:</u> ¹² Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	10 x 500 ml: 91,10 €	9,11 €	17	154,87 €
	<u>Hydrierung:</u> Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml: 34,48 € 20 x 500 ml: 43,91 €	10,34 € bis 15,99 €	17	175,85 € bis 271,79 €
Paclitaxel	<u>Prämedikation:</u> ¹³ Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	7,20 €	17	122,47 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	100 x 20 mg: 60,65 €	1,52 €	17	25,78 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	5 x 50 mg: 13,06 €	2,61 €	17	44,40 €
Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u> ¹⁴ Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	4,32 €	17	73,48 €
	Folsäure 350 - 1 000 µg/Tag, oral	250 x 400 µg: 9,95 € 60 x 1 000 µg: 19,90 €	0,04 € bis 0,33 €	365	14,53 € bis 121,06 €
	Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m.	10 x 1000 µg: ¹⁵ 6,71 €	0,67 €	6	4,02 €

¹⁰ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2015

¹¹ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

¹² Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)

¹³ Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013)

¹⁴ Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 11/2012)

¹⁵ Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionslsg.: 7,40 € (Stand: 01.10.2015)

Jahrestherapiekosten:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Afatinib	34 402,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Cisplatin + Vinorelbin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	6 849,64 bis 8 546,24 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Gemcitabin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	8 454,10 bis 8 921,94 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Docetaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	24 555,82 bis 25 023,66 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	25 148,61 bis 25 616,45 € 523,37 bis 619,31 €
Cisplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72 587,96 bis 73 055,80 € 422,75 bis 625,22 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 bis 15 577,27 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	32 647,48 € 192,65 €
Carboplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80 086,83 € 92,03 bis 198,56 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit ¹⁶	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

¹⁶ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Afatinib	34 402,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 479,16 bis 9 358,44 €
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Cisplatin + Vinorelbin	6 849,64 bis 8 546,24 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Gemcitabin	8 454,10 bis 8 921,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Docetaxel	24 555,82 bis 25 023,66 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Paclitaxel	25 148,61 bis 25 616,45 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	523,37 bis 619,31 €
Cisplatin + Pemetrexed	72 587,96 bis 73 055,80 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	422,75 bis 625,22 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 bis 15 577,27 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Paclitaxel	32 647,48 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	192,65 €
Carboplatin + Pemetrexed	80 086,83 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92,03 bis 198,56 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit ¹⁶	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4 212 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Afatinib	34 402,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
Docetaxel	22 596,40 €
Pemetrexed	70 628,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92,03 bis 198,56 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit ¹⁶	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. November 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 5. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung



Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 6. Januar 2016
BANz AT 06.01.2016 B3
Seite 1 von 13

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 5. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. November 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 27. November 2015 (BANz AT 17.12.2015 B3), wie folgt zu ändern:

L

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Afatinib in der Fassung des Beschlusses vom 8. Mai 2014 (BANz AT 06.06.2014 B2) werden aufgehoben.
- Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Afatinib wie folgt ergänzt:

Afatinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. September 2013):

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

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Gefitinib oder Erlotinib

oder

– Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbine oder Gemtabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

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

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

- a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

- b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

© 2016 Bundesministerium für Gesundheit. Alle Rechte vorbehalten. www.bundesanzeiger.de



2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Gefitinib oder Erlotinib

oder

– alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbine

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Gefitinib oder Erlotinib

oder

– Docetaxel oder Pemetrexed

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

Afatinib vs. Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (Studie Lux-Lung 3)¹

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Subgruppe: EGFR-Mutation Del19					
1. Datenschnitt 9. Februar 2012	113	n. b. [n. b.; n. b.] 24 (21,2)	57	n. b. [18,8; n. b.] 18 (31,6)	HR: 0,58 [0,31; 1,07] p = 0,075
2. Datenschnitt 21. Januar 2013	113	31,6 [26,7; 37,5] 51 (45,1)	57	21,1 [16,3; 29,1] 36 (63,2)	HR: 0,55 [0,36; 0,85] p = 0,006 AD: + 10,5 Monate
3. Datenschnitt 14. November 2013	112 ^b	33,3 [26,8; 41,5] 63 (56,3)	57	21,1 [16,3; 30,7] 43 (75,4)	HR: 0,54 [0,36; 0,79] p = 0,002 AD: + 12,2 Monate
Subgruppe: EGFR-Mutation L858R					
1. Datenschnitt 9. Februar 2012	91	n. b. [17,7; n. b.] 28 (30,8)	47	n. b. [21,6; n. b.] 9 (19,1)	HR: 1,77 [0,84; 3,76] p = 0,130
2. Datenschnitt 21. Januar 2013	91	27,2 [19,8; n. b.] 46 (50,5)	47	n. b. [24,3; n. b.] 19 (40,4)	HR: 1,30 [0,76; 2,23] p = 0,332
3. Datenschnitt 14. November 2013	91	27,6 [19,8; 41,7] 56 (61,5)	47	40,3 [24,3; n. b.] 23 (48,9)	HR: 1,30 [0,80; 2,11] p = 0,292
Subgruppe: andere EGFR-Mutationen					
1. Datenschnitt 9. Februar 2012	26	15,4 [7,5; 24,9] 15 (57,7)	11	19,7 [6,8; n. b.] 4 (36,4)	HR: 1,99 [0,66; 6,01] p = 0,213

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-17).



Endpunkt	Interventionsgruppe Afinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)*
2. Datenschnitt 21. Januar 2013	26	15,9 [7,5; 24,6] 19 (73,1)	11	n. b. [6,8; n. b.] 4 (36,4)	HR: 3,08 [1,04; 9,15] p = 0,034
3. Datenschnitt 14. November 2013	27 ^b	15,4 [7,5; 24,6] 21 (77,8)	11	40,8 [6,8; 42,3] 7 (63,6)	HR: 2,42 [0,96; 6,11] p = 0,054
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
Subgruppe: EGFR-Mutation Del19					
	112 ^b	k. A. 80 (71,4)	57	k. A. 35 (61,4)	HR: 0,26 [0,17; 0,42] p < 0,001
Subgruppe: EGFR-Mutation L858R					
	91	k. A. 72 (79,1)	47	k. A. 26 (55,3)	HR: 0,75 [0,48; 1,19] p = 0,219
Subgruppe: andere EGFR-Mutationen					
	27 ^b	k. A. 24 (88,9)	11	k. A. 9 (81,8)	HR: 1,67 [0,77; 3,62] p = 0,183
Endpunkt	Interventionsgruppe Afinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)*
Symptomatik					
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)^{d, e}					
Dyspnoe					
EGFR-Mutation Del19	112	15,8 [5,6; n. b.] 54 (48,2)	57	3,4 [1,6; 8,3] 33 (57,9)	HR: 0,61 [0,39; 0,95] p = 0,025 AD: + 12,4 Monate
EGFR-Mutation L858R	91	14,5 [6,3; 20,1] 45 (49,5)	47	2,7 [1,5; 5,5] 28 (59,6)	HR: 0,48 [0,30; 0,78] p = 0,002 AD: + 11,8 Monate
Andere EGFR-Mutationen	27	1,5 [1,2; 5,5] 22 (81,5)	11	4,4 [1,6; n. b.] 6 (54,5)	HR: 2,47 [1,00; 6,12] p = 0,041 AD: - 2,9 Monate
Bluthusten	230	n. b. [n. b.; n. b.] 46 (20,0)	115	n. b. [n. b.; n. b.] 11 (9,6)	HR: 1,75 [0,89; 3,45] p = 0,100
Husten	230	27,0 [19,2; n. b.] 82 (35,7)	115	8,0 [4,4; n. b.] 44 (38,3)	HR: 0,59 [0,40; 0,87] p = 0,006 AD: + 19,0 Monate



Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)*
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Schmerzen (Arm/Schulter)	230	12,1 [7,6; 20,8] 110 (47,8)	115	28,2 [4,4; n. b.] 44 (38,3)	HR: 0,92 [0,64; 1,31] p = 0,627
Schmerzen (Brust)	230	42,2 [20,1; n. b.] 83 (36,1)	115	8,3 [5,8; n. b.] 45 (39,1)	HR: 0,64 [0,44; 0,93] p = 0,018 AD: + 33,9 Monate
Schmerzen (andere)	230	4,9 [3,4; 6,7] 131 (57,0)	115	6,2 [3,6; 8,8] 49 (42,6)	HR: 1,08 [0,78; 1,51] p = 0,636
Haarausfall	230	3,5 [2,8; 4,1] 154 (67,0)	115	1,7 [1,5; 2,0] 77 (67,0)	HR: 0,61 [0,46; 0,80] p < 0,001 AD: + 1,8 Monate
Mundschmerzen	230	0,8 [0,8; 0,8] 194 (84,3)	115	2,9 [2,4; 3,7] 68 (59,1)	HR: 2,55 [1,90; 3,41] p < 0,001 AD: - 2,1 Monate
Periphere Neuropathie	230	2,9 [2,2; 4,2] 159 (69,1)	115	5,1 [4,2; 5,8] 64 (55,7)	HR: 1,24 [0,92; 1,66] p = 0,160
Schluckbeschwerden	230	2,8 [1,5; 5,8] 147 (63,9)	115	10,4 [5,6; n. b.] 43 (37,4)	HR: 1,84 [1,30; 2,59] p < 0,001 AD: - 7,6 Monate
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) ^{1, *}					
Dyspnoe					
EGFR-Mutation Del19	112	37,4 [17,7; n. b.] 39 (34,8)	57	5,4 [2,4; n. b.] 28 (49,1)	HR: 0,37 [0,22; 0,63] p = 0,001 AD: + 32,0 Monate
EGFR-Mutation L858R	91	22,2 [13,7; n. b.] 34 (37,4)	47	3,6 [2,2; 10,5] 24 (51,1)	HR: 0,39 [0,23; 0,67] p < 0,001 AD: + 18,6 Monate
Andere EGFR-Mutationen	27	5,6 [2,2; 10,4] 15 (55,6)	11	n. b. [2,8; n. b.] 3 (27,3)	HR: 2,98 [0,86; 10,33] p = 0,070
Fatigue	230	3,0 [2,2; 5,6] 152 (66,1)	115	1,7 [1,1; 2,6] 80 (69,6)	HR: 0,69 [0,52; 0,91] p = 0,007 AD: + 1,3 Monate
Schlaflosigkeit	230	10,4 [6,9; 17,1] 116 (50,4)	115	20,5 [3,6; n. b.] 45 (39,1)	HR: 0,98 [0,69; 1,39] p = 0,886
Schmerzen	230	4,2 [2,8; 5,6] 147 (63,9)	115	3,1 [2,2; 4,0] 72 (62,6)	HR: 0,83 [0,62; 1,10] p = 0,188
Appetitverlust					
EGFR-Mutation Del19	112	4,9 [1,5; 13,9] 66 (58,9)	57	2,8 [1,7; 4,2] 35 (61,4)	HR: 0,81 [0,53; 1,23] p = 0,304



Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)*
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
EGFR-Mutation L858R	91	8,9 [3,1; 14,2] 54 (59,3)	47	2,1 [1,5; 4,4] 28 (59,6)	HR: 0,61 [0,38; 0,98] p = 0,035 AD: + 6,8 Monate
Andere EGFR-Mutationen	27	1,5 [0,8; 3,0] 20 (74,1)	11	3,8 [0,8; n. b.] 6 (54,5)	HR: 2,31 [0,92; 5,79] p = 0,062
Diarrhö	230	0,8 [0,8; 0,8] 210 (91,3)	115	13,7 [11,3; n. b.] 30 (26,1)	HR: 7,80 [5,18; 11,75] p < 0,001 AD: - 12,9 Monate
Übelkeit und Erbrechen	230	7,4 [4,8; 12,4] 130 (56,5)	115	2,1 [1,6; 2,9] 74 (64,3)	HR: 0,55 [0,40; 0,74] p < 0,001 AD: + 5,3 Monate
Obstipation	230	17,7 [9,7; 20,8] 108 (47,0)	115	7,6 [3,6; n. b.] 48 (41,7)	HR: 0,73 [0,52; 1,04] p = 0,079
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionskalen) ^{d, *}					
Globaler Gesundheitsstatus	230	3,5 [2,8; 5,6] 144 (62,6)	115	3,8 [2,8; 5,8] 65 (56,5)	HR: 1,00 [0,74; 1,35] p = 0,997
Emotionale Funktion	230	12,1 [7,7; 17,1] 114 (49,6)	115	8,5 [5,5; n. b.] 45 (39,1)	HR: 0,91 [0,64; 1,30] p = 0,612
Kognitive Funktion	230	4,9 [3,5; 8,3] 144 (62,6)	115	3,1 [2,1; 4,2] 69 (60,0)	HR: 0,77 [0,57; 1,03] p = 0,078
Körperliche Funktion	230	5,6 [3,5; 9,5] 139 (60,4)	115	2,8 [2,1; 4,4] 70 (60,9)	HR: 0,73 [0,54; 0,98] p = 0,031 AD: + 2,8 Monate
Rollenfunktion	230	2,9 [2,2; 4,9] 157 (68,3)	115	2,4 [1,7; 3,5] 70 (60,9)	HR: 0,92 [0,69; 1,23] p = 0,585
Soziale Funktion	230	4,8 [2,8; 7,6] 136 (59,1)	115	3,5 [2,4; 7,1] 62 (53,9)	HR: 0,98 [0,72; 1,33] p = 0,891
Nebenwirkungen^{d, f}					
Unerwünschte Ereignisse gesamt					
	229	229 (100)	111	109 (98,2)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	229	71 (31,0)	111	25 (22,5)	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
CTCAE-Grad ≥ 3	229	143 (62,4)	111	63 (56,8)	



Endpunkt	Afatinib		Cisplatin + Pembrexid	
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
CTCAE-Grad 3	229	119 (52,0)	111	49 (44,1)
CTCAE-Grad 4	229	9 (3,9)	111	11 (9,9)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen				
	229	37 (16,2)	111	17 (15,3)

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Ein Patient mit Wild-Typ-Mutation war bis zum 3. Datenschnitt in der Subgruppe Del 19 enthalten. Für den 3. Datenschnitt wurde er der Subgruppe der Patienten mit anderen Mutationen zugeordnet. Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zur Subgruppe der Patienten mit anderen Mutationen ohne Patient mit Wild-Typ-Mutation (N = 26): HR [95 % KI] = 2,35 [0,93; 5,96]; p = 0,065

^c Daten aus dem Dossier (3. Datenschnitt vom 14. November 2013)

^d Daten des 3. Datenschnitts vom 14. November 2013

^e Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

^f Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen ist eine quantitative Bewertung nicht möglich, weshalb lediglich die relativen Proportionen dargestellt werden

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); Del 19 = Deletion im Exon 19; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; L858R = Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; vs. = versus

- 2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2
Es liegen keine relevanten Daten vor.
- 3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie
Es liegen keine relevanten Daten vor.
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - 1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1
ca. 2 740 – 6 420
davon:
 - a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:
ca. 1 530 – 3 590
 - b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:
ca. 850 – 1 980
 - c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:
ca. 360 – 840
 - 2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2
ca. 740 – 1 740
 - 3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie
ca. 190 – 440
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Giotrif® (Wirkstoff: Afatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2015):

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

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

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

**4. Therapiekosten**

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ²	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
--------------------------	------------------	---	---------------------------------------	--------------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Afatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
----------	--------------------------------	----------------	-----	-----

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Gefitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Erlotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:³

Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin ⁴	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁵	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
--------------------------	-----------	---	--	--------------------------------------	--

Zu bewertendes Arzneimittel:

Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 Tabletten mit 40 mg
----------	-------	-------	-----------	-----	-------------------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365	365 Tabletten mit 250 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 Tabletten mit 150 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ²	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 Durchstechflaschen mit 1 000 mg
Vinorelbin	25 – 30 mg/m ²	47,3 – 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	52	52 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit 50 mg 52 Durchstechflaschen mit 10 mg
Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.³ Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben.⁴ Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von drei Wochen zugrunde gelegt.⁵ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m².



Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg
Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum: ³					
Cisplatin	75 – 100 mg/m ²	141,8 – 189 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg bis 2 x 100 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 100 mg 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Carboplatin ⁶	500 mg/m ²	945 mg	1 x 600 mg 1 x 450 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 600 mg 17 Durchstechflaschen mit 450 mg
+ Vinorelbin	25 – 30 mg/m ²	47,3 – 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	34	34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 50 mg 34 Durchstechflaschen mit 10 mg
+ Gemcitabin	1 250 mg/m ²	2 362,5 mg	2 x 1 000 mg 2 x 200 mg	34	68 Durchstechflaschen mit 1 000 mg 68 Durchstechflaschen mit 200 mg
+ Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ²	330,8 mg	1 x 300 mg 2 x 30 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 300 mg 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener ⁷ Rabatte
Afatinib	2 797,37 € 40 mg, 28 Tabletten	2 639,11 € [1,77 € ⁷ ; 156,49 € ⁸]
Carboplatin	333,81 € 600 mg, 1 Durchstechflasche 252,90 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	316,72 € [1,77 € ⁷ ; 15,32 € ⁸] 239,65 € [1,77 € ⁷ ; 11,48 € ⁸]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 47,37 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	71,39 € [1,77 € ⁷ ; 3,10 € ⁸] 43,87 € [1,77 € ⁷ ; 1,73 € ⁸]

⁶ Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6,0 (Area Under the Curve).⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ⁹ ; 65,76 € ⁹]
Erlotinib	2 887,67 € 150 mg, 30 Tabletten	2 663,74 € [1,77 € ⁹ ; 222,16 € ⁹]
Gefitinib	3 458,64 € 250 mg, 30 Tabletten	3 262,62 € [1,77 € ⁹ ; 194,25 € ⁹]
Gemcitabin	74,21 € 1 000 mg, 1 Durchstechflasche 28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 € ⁹ ; 3,00 € ⁹] 26,07 € [1,77 € ⁹ ; 0,84 € ⁹]
Paclitaxel	1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche 127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	1 124,11 € [1,77 € ⁹ ; 55,55 € ⁹] 119,98 € [1,77 € ⁹ ; 5,52 € ⁹]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ⁹ ; 454,16 € ⁹]
Vinorelbin	152,31 € 50 mg, 1 Durchstechflasche 39,25 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	143,83 € [1,77 € ⁹ ; 6,71 € ⁹] 36,14 € [1,77 € ⁹ ; 1,34 € ⁹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ⁹	Kosten pro Leistung ¹⁰	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin	Forcierte Diurese: ¹¹ Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	10 x 500 ml: 91,10 €	9,11 €	17	154,87 €
	Hydratierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 – 4,4 l /Tag	10 x 1 000 ml: 34,48 € 20 x 500 ml: 43,91 €	10,34 € bis 15,99 €	17	175,85 € bis 271,79 €
Paclitaxel	Prämedikation: ¹² Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	7,20 €	17	122,47 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i. v.	100 x 20 mg: 60,65 €	1,52 €	17	25,78 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i. v.	5 x 50 mg: 13,06 €	2,61 €	17	44,40 €
Pemetrexed	Prämedikation: ¹³ Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	4,32 €	17	73,48 €
	Folsäure 350 – 1 000 µg/Tag, oral	250 x 400 µg: 9,95 € 60 x 1 000 µg: 19,90 €	0,04 € bis 0,33 €	365	14,53 € bis 121,06 €
	Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i. m.	10 x 1 000 µg: ¹⁴ 6,71 €	0,67 €	6	4,02 €

⁹ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2015

¹⁰ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

¹¹ Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015).

¹² Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013).

¹³ Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 11/2012).

¹⁴ Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionsfläschchen: 7,40 € (Stand: 1. Oktober 2015).



Jahrestherapiekosten:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Afatinib	34 402,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Cisplatin + Vinorelbin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	6 849,64 bis 8 546,24 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Gemcitabin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	8 454,10 bis 8 921,94 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Docetaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	24 555,82 bis 25 023,66 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	25 148,61 bis 25 616,45 € 523,37 bis 619,31 €
Cisplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72 587,96 bis 73 055,80 € 422,75 bis 625,22 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 bis 15 577,27 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	32 647,48 € 192,65 €
Carboplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80 086,83 € 92,03 bis 198,56 €



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit ¹⁵	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Afatinib	34 402,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 479,16 bis 9 358,44 €
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Cisplatin + Vinorelbin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	6 849,64 bis 8 546,24 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Gemcitabin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	8 454,10 bis 8 921,94 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Docetaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	24 555,82 bis 25 023,66 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	25 148,61 bis 25 616,45 € 523,37 bis 619,31 €

¹⁵ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekenverkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cisplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72 587,96 bis 73 055,80 € 422,75 bis 625,22 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 bis 15 577,27 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	32 647,48 € 192,65 €
Carboplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80 086,83 € 92,03 bis 198,56 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit ¹⁵	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4 212 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Afatinib	34 402,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
Docetaxel	22 596,40 €



Bezeichnung der Therapie		Jahrestherapiekosten pro Patient			
Pemtrexed		70 628,54 €			
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen		92,03 bis 198,56 €			
Sonstige GKV-Leistungen:					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit ¹⁵	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemtrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. November 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 5. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Mai 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Afatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Afatinib (Ablauf Befristung)

Steckbrief

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

Fristen

- ◆ **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2015
- ◆ **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.08.2015
- ◆ **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.09.2015
- ◆ **Beschlussfassung:** Anfang November 2015
- ◆ **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-05-15-D-163)

- [Modul 1 \(252.9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-849/2015-05-05_Modul1_Afatinib.pdf)

- [Modul 2 \(191.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-850/2015-05-05_Modul2_Afatinib.pdf)
- [Modul 3 \(1.4 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-851/2015-05-05_Modul3A_Afatinib.pdf)
- [Modul 4 \(4.6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-852/2015-05-05_Modul4A_Afatinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(11.5 MB, PDF\)](#) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-170/Informationen-zur-zVT_Afatinib.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Afatinib (Giotrif®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Für Patienten ohne Vorbehandlung

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

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

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Docetaxel oder Pemetrexed

Stand der Information: Oktober 2014

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.08.2015 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(955.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.09.2015
- Mündliche Anhörung: 22.09.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

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

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Afatinib - 2015-05-15-D-163*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.09.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Afatinib - 2015-05-15-D-163* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

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

Die mündliche Anhörung wird am 22.09.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.09.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.11.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/87/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG	07.09.2015
medac GmbH	02.09.2015
MSD SHARP & DOHME GMBH	03.09.2015
Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA	07.09.2015
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIOI)	07.09.2015
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	07.09.2015
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	07.09.2015
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	07.09.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG	Dr. Barbara Peil Prof. Dr. Angela Märten Dr. Grit Aßmann Dr. Matthias Pfannkuche
medac GmbH	Lorin Reim
Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA	Dr. Katrin Kupas
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO)	Prof. Dr. Christian Grohé
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Dr. Jutta Hübner Dr. Jürgen Spehn
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Alexa Vitzthum Dr. Andrej Rasch
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Bernhard Wörmann

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG						
Dr. Barbara Peil	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. Angela Märten	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Grit Aßmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Matthias Pfannkuche	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
medac GmbH						
Lorin Reim	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA						
Dr. Katrin Kupas	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO)						
Prof. Dr. Christian Grohé	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Dr. Jutta Hübner	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Dr. Jürgen Spehn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Alexa Vitzthum	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Prof. Dr. Bernhard Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme von Boehringer Ingelheim GmbH & Co KG

Datum	04. September 2015
Stellungnahme zu	Afatinib/Giotrif®
Stellungnahme von	<i>Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG</i> Binger Straße 173 55126 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort</p> <p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI) nimmt im Folgenden Stellung zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib (GIOTRIF®) in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC).</p> <p>Die Stellungnahme gliedert sich in neun Abschnitte. Sie erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau der Stellungnahme im Detail.</p> <p><i>Tabelle 1: Aufbau der Stellungnahme</i></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Abschnitt	Thema
1	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme
2	Afatinib verlängert das Überleben bei Patienten mit Del19 Mutation und verbessert die Lebensqualität sowie Symptomatik bei Patienten mit häufigen Mutationen (Del19 und L858R Mutationen)
3	Der Zusatznutzen von Afatinib bei den seltenen Mutationen sollte nicht allein auf Basis der LUX-Lung 3 Studie bewertet werden
4	Die LUX-Lung 6 Studie ist supportiv im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Afatinib zu berücksichtigen
5	Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist unter Berücksichtigung der besten verfügbaren Datenlage herzuleiten
6	Die spezifischen Lungenkrebs Symptome sind als schwerwiegend einzustufen
7	Die Betrachtung der Symptomatik der Erkrankung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Responderanalysen stärkt den Zusatznutzen von Afatinib
8	Gute Verträglichkeit von Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie
9	Weitere Aspekte
9.1	Die vom G-BA vorgenommenen Änderungen/Ergänzungen der ZVT sind aus Sicht von BI nicht sachgerecht
9.2	Die Kosten für die Prämedikationen sind von BI entsprechend den jeweils gültigen Fachinformationen dargestellt
9.3	Die Ergebnisse der Patientenpräferenz-Studie unterstützen die Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte bei der Saldierung des Zusatznutzen

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
9.4	Die Verzögerung des Krankheitsfortschreitens (PFS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt	
<i>Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis</i>		

Abkürzung	Erklärung
Anh.	Anhaltspunkt
beträchtl.	beträchtlich
BI	Boehringer Ingelheim
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DC	Disease Control (Krankheitskontrolle)
Del 19	Deletion im Gen im Exon 19
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EQ-VAS	EuroQoL-Visual Analogue Scale
erhebl.	erheblich
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hinw.	Hinweis
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
L858R	Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21
n. b.	nicht berechenbar
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
OR	Objective Response (Objektives Ansprechen)	
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)	
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)	
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)	
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30	
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13	
RCT	Randomized Controlled Trial	
UE	Unerwünschte Ereignisse	
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses	
ZN	Zusatznutzen	
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>1. Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</u></p> <p>Nach Ansicht von BI sind folgende Hauptaspekte im weiteren Verfahren der frühen Nutzenbewertung vordringlich zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afatinib verlängert das Überleben bei nicht vorbehandelten Patienten mit Del19¹⁷ Mutation und verbessert die Lebensqualität sowie Symptomatik bei Patienten mit häufigen Mutationen (Del19 und L858R¹⁸ Mutationen), woraus sich für Patienten mit Del19 (L858R) Mutation ein erheblicher (beträchtlicher) Zusatznutzen ergibt; - der Zusatznutzen von Afatinib bei Patienten mit seltenen Mutationen sollte nicht allein auf Basis der LUX-Lung 3 Studie bewertet werden. Für diese sehr kleine, heterogene Gruppe sollte die 	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹⁷ Deletion im Exon 19.

¹⁸ Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesamte verfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Studien LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen;</p> <ul style="list-style-type: none">- die LUX-Lung 6 Studie ist supportiv im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Afatinib zu berücksichtigen. <p>Weitere relevante Aspekte sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist unter Berücksichtigung der besten verfügbaren Datenlage herzuleiten;- Die spezifischen Lungenkrebs Symptome sind als schwerwiegend einzustufen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Afatinib (Giotrif®)</p> <p>Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [Allgemeinzustand])</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Afatinib bei Patienten ohne Vorbehandlung liegen zwei randomisierte-kontrollierte Studien (RCT: Randomized Controlled Trial) der Evidenzstufe 1b, die LUX-Lung 3 Studie und LUX-Lung 6 Studie, vor. In der LUX-Lung 3 Studie wird Afatinib mit Cisplatin+Pemetrexed und in der LUX-Lung 6 Studie mit Cisplatin+Gemcitabin verglichen.</p> <p>In diesen Studien wurden der primäre Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS: Progression Free Survival), das Gesamtüberleben (OS: Overall Survival), die objektive Ansprechrates (ORR: Objective Response Rate), umfangreiche patientenberichtete Symptom- und Lebensqualitätsendpunkte mittels generischer (EQ-5D [EuroQoL-5 Dimensions] und EQ-VAS [EuroQoL-Visual Analogue Scale]) sowie krankheitsspezifischer Fragebögen (EORTC [European Organization for Research and Treatment of Cancer] QLQ-C30 [Quality of Life Questionnaire Core-30] und QLQ-LC13 [Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13]), welche unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz ausgewertet wurden, und Nebenwirkungen erfasst.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wählte BI Cisplatin+Pemetrexed, den evidenzbasierten, allgemein anerkannten</p>	<p><u>zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 3 vor und zieht zudem die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 heran, die als unterstützende Ergebnisse angegeben werden. Bei der Studie Lux-Lung 3 handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed behandelt worden waren. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed).</p> <p>Bei der Studie Lux-Lung 6 handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination Gemcitabin behandelt worden waren. Diese Studie wurde jedoch ausschließlich in Asien (China, Südkorea, Thailand) durchgeführt. Zudem wurden die Patienten in der Vergleichsgruppe mit Gemcitabin (in der Kombination mit Cisplatin) in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche behandelt, was laut Fachinformation nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin entspricht, die 1250 mg/m² Körperoberfläche für die kombinierte Therapie mit Cisplatin beträgt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine geeigneten Analysen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiestandard unter den Chemotherapien, der vom G-BA als ZVT vorgeschlagen wurde. Unterstützend wurden zudem die Daten der LUX-Lung 6 Studie dargestellt, in der aufgrund einer fehlenden Zulassung von Pemetrexed in China Cisplatin+Gemcitabin als Vergleichstherapie genutzt wurde. Die Kombination von Cisplatin+Gemcitabin entspricht zudem einer vom G-BA ebenfalls vorgeschlagenen ZVT (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015).</p> <p>Aufgrund nachgewiesener Interaktionen beim Endpunkt Gesamtüberleben erscheint eine differenzierte Einstufung des Zusatznutzens von Afatinib nach epidermalen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR [Epidermal Growth Factor Receptor])-Mutationstyp (Del19, L858R und seltene Mutationen) sinnvoll.</p> <p>Für Patienten mit Del19 Mutation geht BI ebenfalls wie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) von einem erheblichen Zusatznutzen aus, berücksichtigt jedoch auch die Ergebnisse der Studie LUX-Lung 6 und wertet die Aussagekraft daher als Beleg (Boehringer Ingelheim, 2015a, IQWiG, 2015). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für diese Subgruppe aus dem 2. Datenschnitt (31,6 [Afatinib] vs. 21,1 Monate [Cisplatin+Pemetrexed]), wurden auch im finalen OS-Datenschnitt (3. Datenschnitt, (33,6 [Afatinib] vs. 21,1 Monate [Cisplatin+Pemetrexed])) der LUX-Lung 3 Studie mit einem Vorteil von über zwölf Monaten bestätigt (Tabelle 5).</p>	<p>zum Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 auf zulassungskonform behandelte Patienten vorgelegt. Deshalb wird die Studie Lux-Lung 6, wie bereits auch in der Dossierbewertung des IQWiG, in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen.</p> <p>zu</p> <p><u>1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</u></p> <p><u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 für die Behandlung mit Afatinib eine Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Cisplatin + Pemetrexed, deren Ausmaß als eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Maßgeblich für diese Bewertung sind die Ergebnisse der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Im Vergleich zur Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) zeigt die finale Analyse eine Zunahme der Verlängerung der Überlebensdauer, die bereits in der Interimsanalyse statistisch signifikant vorlag, jedoch mit Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse behaftet war. Zudem liegen für die Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 überwiegend positive Effekte hinsichtlich einzelner Endpunkte vor, welche die Symptomatik</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patienten mit L858R Mutation sieht BI einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, da es durch die Behandlung mit Afatinib zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen von patientenrelevanten schwerwiegenden Symptomen (Dyspnoe, Schmerzen, Husten) kommt. Auch in dieser Subgruppe bewirkt die Behandlung mit Afatinib eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender und anderer Nebenwirkungen. Das IQWiG sieht hier auf Grundlage der Ergebnisse der LUX-Lung 3 lediglich einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Bei Patienten mit seltenen Mutationen geht BI aufgrund der unsicheren Datenlage von einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aus. Bei der Subgruppe der Patienten mit seltenen Mutationen ist zu berücksichtigen, dass diese sehr klein und heterogen ist. Zusätzlich kann die Aktivität in dieser Subgruppe je nach Mutationstyp variieren (Yang, 2015).</p> <p>Auf Grundlage des nachgewiesenen Zusatznutzens für die Subpopulationen der Patienten mit Del19, L858R oder seltenen Mutationen ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Tabelle 3).</p>	<p>und Lebensqualität abbilden. Diese stützen das Ergebnis der Gesamtbewertung. In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten. Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, wird für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG- Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation Del19 ein erheblicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) festgestellt.</p> <p><u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed auf. Maßgeblich für die vorliegende Bewertung ist die finale Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen, dieses Ergebnis war aufgrund der geringeren Aussagekraft einer Interimsanalyse jedoch mit Unsicherheiten behaftet; zudem war das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe noch nicht erreicht.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p><i>Tabelle 3: BI Bewertung - Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Afatinib bei Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1</i></p> <table border="1" data-bbox="291 667 1171 1050"> <thead> <tr> <th>Population/ EGFR-Mutationstyp</th> <th>Wahrscheinlichkeit</th> <th>Ausmaß</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Del19</td> <td>Beleg</td> <td>Erheblich</td> </tr> <tr> <td>L858R</td> <td>Beleg</td> <td>Beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Seltene Mutationen</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>Nicht quantifizierbar</td> </tr> <tr> <td>Gesamtpopulation</td> <td>Beleg</td> <td>Beträchtlich</td> </tr> </tbody> </table> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (Allgemeinzustand); EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)</p> <p>Auf Grundlage der positiven und negativen Effekte (Tabelle 4) lässt sich die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Afatinib, wie in Tabelle 3 dargestellt, ableiten.</p>	Population/ EGFR-Mutationstyp	Wahrscheinlichkeit	Ausmaß	Del19	Beleg	Erheblich	L858R	Beleg	Beträchtlich	Seltene Mutationen	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbar	Gesamtpopulation	Beleg	Beträchtlich	<p>Durch Hinzunahme der finalen Analyse zum Gesamtüberleben lässt sich nun für den vorliegenden Beschluss mit hinreichender Aussage-sicherheit feststellen, dass für diese Patientengruppe kein positiver Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hinsicht-lich des Gesamtüberleben vorliegt: medianes Überleben 27,6 Mona-ten unter Afatinib versus 40,3 Monate unter Cisplatin + Pemetrexed; der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292). Hinsichtlich der Symptomatik, die durch ver-schiedene Endpunkte aus den verwendeten Krebs- und Lungen-krebs-spezifischen Fragebögen abgebildet wird, weist Afatinib so-wohl positive als auch negative Effekte auf, wobei die positiven Ef-fekte die negativen Effekte überwiegen. Daneben zeigen mehrere Endpunkte zur Symptomatik keinen Unterschied zwischen den Be-handlungen auf. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Symp-tome werden hinsichtlich ihres Schweregrades als nicht-schwerwie-gende Symptome bewertet. Aufgrund des hohen Verzerrungspoten-zials ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomatik limitiert.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität liegt ein positiver Effekt von Afatinib vor, der sich in einem von sechs Endpunkten abbildet, mit denen die diversen Aspekte zur Beurteilung der Lebensqualität erhoben wur-den. Bei den Ergebnissen zu den weiteren erhobenen fünf Lebens-qualitätsendpunkten zeigt sich jedoch kein positiver Effekt. In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertun-gen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nach-teil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten.</p>
Population/ EGFR-Mutationstyp	Wahrscheinlichkeit	Ausmaß															
Del19	Beleg	Erheblich															
L858R	Beleg	Beträchtlich															
Seltene Mutationen	Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbar															
Gesamtpopulation	Beleg	Beträchtlich															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p><i>Tabelle 4: Effekte von Afatinib bei Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie (Vergl. Dossier Modul 4, Tabelle 4-2, Boehringer Ingelheim, 2015)</i></p> <table border="1" data-bbox="291 667 1171 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 667 734 715">Positive Effekte</th> <th data-bbox="734 667 1171 715">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 715 1171 754">Mortalität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 754 734 858"> Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> Del 19: Beleg für erhebl. ZN </td> <td data-bbox="734 754 1171 858"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="291 858 1171 898">Morbidität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 898 734 1385"> <ul style="list-style-type: none"> PFS: Beleg für erhebl. ZN ORR: Beleg für erhebl. ZN Schwerwiegende Symptome: <ul style="list-style-type: none"> Dyspnoe: Beleg für beträchtl.^a/erhebl.^b ZN Schmerzen: Hinw. für beträchtl.^a/erhebl.^b ZN Husten: Beleg für erhebl. ZN Nicht-schwerwiegende Symptome: <ul style="list-style-type: none"> Fatigue: Beleg für beträchtl.^a/erhebl. ZN^b </td> <td data-bbox="734 898 1171 1385"></td> </tr> </tbody> </table>	Positive Effekte	Negative Effekte	Mortalität		Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> Del 19: Beleg für erhebl. ZN 		Morbidität		<ul style="list-style-type: none"> PFS: Beleg für erhebl. ZN ORR: Beleg für erhebl. ZN Schwerwiegende Symptome: <ul style="list-style-type: none"> Dyspnoe: Beleg für beträchtl.^a/erhebl.^b ZN Schmerzen: Hinw. für beträchtl.^a/erhebl.^b ZN Husten: Beleg für erhebl. ZN Nicht-schwerwiegende Symptome: <ul style="list-style-type: none"> Fatigue: Beleg für beträchtl.^a/erhebl. ZN^b 		<p>In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben kein positiver Effekt vorliegt. Bei den weiteren in der Studie erhobenen Endpunkten zeigt sich insgesamt kein eindeutiger Vorteil auf, um trotz der fehlenden Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen feststellen zu können. In der Gesamtbewertung ist daher für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation L858R ein Zusatznutzen nicht belegt</p> <p><u>Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:</u></p> <p>Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) wies auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib hin. Dieses Ergebnis bestätigte sich in den nun primär für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben herangezogenen Ergebnissen der finalen Analyse (3. Datenschnitt) nicht. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit weder ein positiver Effekt noch ein eindeutig negativer Effekt anhand der vorliegenden Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ableitbar.</p> <p>Für die Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass es sich um eine kleine Patientengruppe in der Lux-Lung 3-Studie handelt, die</p>
Positive Effekte	Negative Effekte											
Mortalität												
Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> Del 19: Beleg für erhebl. ZN 												
Morbidität												
<ul style="list-style-type: none"> PFS: Beleg für erhebl. ZN ORR: Beleg für erhebl. ZN Schwerwiegende Symptome: <ul style="list-style-type: none"> Dyspnoe: Beleg für beträchtl.^a/erhebl.^b ZN Schmerzen: Hinw. für beträchtl.^a/erhebl.^b ZN Husten: Beleg für erhebl. ZN Nicht-schwerwiegende Symptome: <ul style="list-style-type: none"> Fatigue: Beleg für beträchtl.^a/erhebl. ZN^b 												

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 533 734 592"> <ul style="list-style-type: none"> Schlaflosigkeit: Hinw. für beträchtl. ZN^b </td> <td data-bbox="734 533 1169 592"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 592 1169 635">Gesundheitsbezogene Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 635 734 1289"> <ul style="list-style-type: none"> Globaler Gesundheitszustand: Hinw. für erhebl. ZN^b Emotionale Funktion: Hinw. für erhebl. ZN^b Kognitive Funktion: Hinw. für beträchtl. ZN^b Körperliche Funktion: Beleg für erhebl. ZN Rollenfunktion: Hinw. für beträchtl. ZN^b Soziale Funktion: Hinw. für erhebl. ZN^b EQ-5D, UK Utility: Hinw. für beträchtl. ZN^b EQ-VAS: Hinw. für beträchtl. ZN^b </td> <td data-bbox="734 635 1169 1289"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 1289 1169 1332">Nebenwirkungen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1332 734 1367">Unerwünschte Ereignisse:</td> <td data-bbox="734 1332 1169 1367">Besondere Nebenwirkungen:</td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> Schlaflosigkeit: Hinw. für beträchtl. ZN^b 		Gesundheitsbezogene Lebensqualität		<ul style="list-style-type: none"> Globaler Gesundheitszustand: Hinw. für erhebl. ZN^b Emotionale Funktion: Hinw. für erhebl. ZN^b Kognitive Funktion: Hinw. für beträchtl. ZN^b Körperliche Funktion: Beleg für erhebl. ZN Rollenfunktion: Hinw. für beträchtl. ZN^b Soziale Funktion: Hinw. für erhebl. ZN^b EQ-5D, UK Utility: Hinw. für beträchtl. ZN^b EQ-VAS: Hinw. für beträchtl. ZN^b 		Nebenwirkungen		Unerwünschte Ereignisse:	Besondere Nebenwirkungen:	<p>verschiedene andere seltene EGFR-Mutationen umfasst und somit in B ezug auf dieses Merkmal heterogen zusammengesetzt ist. Wenngleich die im Dossier vorgelegten zusätzlichen Daten zu dieser Patientengruppe unter Einbeziehung weiterer Afatinib-Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, so stützen diese die auch im Stellungnahmeverfahren zu dem vorliegenden Beschluss vertretene Auffassung, dass unter Berücksichtigung der geringen Patientenanzahl und der heterogenen Zusammensetzung spezifisch für diese Patientengruppe, die lediglich auf Basis der Subgruppenanalysen definiert wurde, weder Nutzen noch Zusatznutzen anhand der vorliegenden Studienergebnisse hinreichend beurteilbar sind.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Argumente und in der Gesamtbeurteilung der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten wird für die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) nicht belegt ist.</p> <p><u>2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</u></p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>
<ul style="list-style-type: none"> Schlaflosigkeit: Hinw. für beträchtl. ZN^b 												
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
<ul style="list-style-type: none"> Globaler Gesundheitszustand: Hinw. für erhebl. ZN^b Emotionale Funktion: Hinw. für erhebl. ZN^b Kognitive Funktion: Hinw. für beträchtl. ZN^b Körperliche Funktion: Beleg für erhebl. ZN Rollenfunktion: Hinw. für beträchtl. ZN^b Soziale Funktion: Hinw. für erhebl. ZN^b EQ-5D, UK Utility: Hinw. für beträchtl. ZN^b EQ-VAS: Hinw. für beträchtl. ZN^b 												
Nebenwirkungen												
Unerwünschte Ereignisse:	Besondere Nebenwirkungen:											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE: Anh. für geringen ZN^b • Schwerwieg. UE: Hinw. für beträcht. ZN • UE CTCAE-Grad ≥ 3: Hinw.^a/Beleg^b für beträchtl.^a/erhebl.^b ZN • Therapieabbrüche aufgrund UE: Hinw.^a/Beleg^b für beträchtl.^a/erhebl.^b ZN <p>Besondere Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Appetitverlust: Hinw.^a/Beleg^b für beträchtl. ZN • Haarausfall: Beleg für beträchtl. ZN • Neuropathie: Hinw. für beträchtl. ZN^a • Übelkeit u. Erbrechen: Beleg für beträchtl. ZN • Verstopfung: Hinw.^a/Beleg^b für beträchtl. ZN • Anämie/Leukopenie/Niereninsuffizienz/ Thrombozytopenie: Hinw. für beträchtl. ZN 	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhö: Beleg für Nachteil • Mundschmerz/Schluckbeschwerden/Stomatitis: Beleg für Nachteil • Hautausschlag (Rash/Akne)/Nagelveränderungen/Nasenbluten/trockene Haut: Hinw. für Nachteil <p>Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus der Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 auf Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand von relevanten Studien als nachgewiesen angesehen werden, dass dieser Unterschied im ECOG-Performance-Status keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Afatinib sowie die Effekte von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.</p> <p><u>3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie</u></p> <p>Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie Lux-Lung 2 handelt es sich um eine einarmige Studie, die für eine Bewertung des Nutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>^a wurde nur gegenüber Cisplatin+Pemetrexed in LUX-Lung 3 beobachtet, ^b wurde nur gegenüber Cisplatin+Gemcitabin in LUX-Lung 6 beobachtet</p> <p>Anh.: Anhaltspunkt; beträchtl.: beträchtlich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; erhebl.: erheblich; Hinw.: Hinweis, UE: Unerwünschte Ereignisse; ZN: Zusatznutzen</p> <p>Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2</p> <p>Für die Erstlinien-Patienten mit ECOG-PS 2 wurden, wie vom G-BA festgelegt und der aktuellen Leitlinie der DGHO (Griesinger et al., 2015) entsprechend, Erlotinib oder Gefitinib als ZVT gewählt. Es wurde für diese Patientenpopulation die bestverfügbare Evidenz im Dossier dargestellt, woraus sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.</p> <p>Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)</p> <p>Für Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung wurden Erlotinib oder Gefitinib als ZVT gewählt. Basierend auf den Ergebnissen der LUX-Lung 2 Studie (einarmige Phase 2 Studie in Erst- und Zweitlinien-Patienten mit NSCLC Stadium IIIb/IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen) sowie in-vitro- und in-vivo-Daten sieht BI für Afatinib bei</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Erlotinib oder Gefitinib.	
	<p><u>2. Afatinib verlängert das Überleben bei Patienten mit Del19 Mutation und verbessert die Lebensqualität sowie Symptomatik bei Patienten mit häufigen Mutationen (Del19 und L858R Mutationen)</u></p> <p>Sowohl das IQWiG wie auch BI sehen bei verschiedenen Endpunkten der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen Zusatznutzen von Afatinib in der Gruppe der häufigen Mutationen (Del19 und L858R) bzw. in der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 21, S. 46-50, IQWiG, 2015a), wobei der Zusatznutzen vom IQWiG je nach Endpunkt von gering bis beträchtlich und von BI von beträchtlich bis erheblich bewertet wird. Dies begründet sich unter anderem auf Vorteilen bei Dyspnoe, Husten und Schmerzen. Das IQWiG wertet diesen Zusatznutzen nach Saldierung mit den negativen Effekten bezüglich Diarrhoe, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden auf gering ab. Diese Abwertung wird nur für die L858R-Gruppe vorgenommen, da das IQWiG wie auch BI den Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben differenziert je nach EGFR-Mutationsstatus bewerten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 für die Behandlung mit Afatinib eine Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Cisplatin + Pemetrexed, deren Ausmaß als eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Maßgeblich für diese Bewertung sind die Ergebnisse der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Im Vergleich zur Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) zeigt die finale Analyse eine Zunahme der Verlängerung der Überlebensdauer, die bereits in der Interimsanalyse statistisch signifikant vorlag, jedoch mit Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse behaftet war. Zudem liegen für die Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 überwiegend positive Effekte hinsichtlich einzelner Endpunkte vor, welche die Symptomatik</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BI sieht jedoch in Dyspnoe, Husten und Schmerzen schwerwiegende Symptome (siehe Abschnitt 6) und ist daher der Meinung, dass der Zusatznutzen bei diesen schwerwiegenden Symptomen nicht durch Nachteile bei nicht schwerwiegenden Symptomen abgewertet werden kann. Dies wird auch dadurch bestärkt, dass Afatinib bei Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden zwar Nachteile, jedoch bei anderen unerwünschten Ereignissen wie Appetitverlust, Haar- ausfall, Neuropathie, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung sowie Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie einen Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Pemetrexed und Cisplatin+Gemcitabin hat (Tabelle 4).</p> <p>BI ist der Meinung, dass die Evidenz der zweiten, unabhängigen Studie LUX-Lung 6 mit in die Bewertung der Aussagesicherheit einfließen muss. Durch die Replikation des Zusatznutzen in der Studie LUX-Lung 6 lassen sich aus Sicht von BI daher Belege für einen Zusatznutzen ableiten (siehe Abschnitt 4 und Modul 4A, Abschnitt 4.4.1, (Boehringer Ingelheim 2015a)).</p> <p>BI ist daher weiterhin der Auffassung, dass für die Patienten mit häufigen Mutationen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen anhand der Vorteile bei der Symptomatik und Lebensqualität gezeigt wurde.</p> <p>Für Patienten mit der EGFR-Mutation Del19 sieht BI wie das IQWiG basierend auf dem Überlebensvorteil zusätzlich zu den weiteren Vorteilen bei der Lebensqualität und Symptomatik einen erheblichen</p>	<p>und Lebensqualität abbilden. Diese stützen das Ergebnis der Gesamtbewertung. In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten. Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, wird für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG- Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation Del19 ein erheblicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) festgestellt.</p> <p><u>zur Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed auf. Maßgeblich für die vorliegende Bewertung ist die finale Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen, dieses Ergebnis war aufgrund der geringeren Aussagekraft einer Interimsanalyse jedoch mit Unsicherheiten behaftet; zudem war das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe noch nicht erreicht.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzen. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Subgruppe der EGFR-Mutation Del19 aus dem 2. Datenschnitt, wurden auch im finalen OS-Datenschnitt (3. Datenschnitt) der LUX-Lung 3 Studie mit einem Vorteil von über zwölf Monaten bestätigt (Tabelle 5). Unter den Tyrosinkinase-Inhibitoren konnte bisher nur für Afatinib ein Überlebensvorteil für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 nachgewiesen werden. Eine Metaanalyse aus sechs randomisierten Phase 3 Studien zum Gesamtüberleben der reversiblen TKI Gefitinib und Erlotinib im Vergleich zu Chemotherapie konnte keinen Vorteil für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 oder L858R zeigen (Lee et al., 2015).</p>	<p>Durch Hinzunahme der finalen Analyse zum Gesamtüberleben lässt sich nun für den vorliegenden Beschluss mit hinreichender Aussage-sicherheit feststellen, dass für diese Patientengruppe kein positiver Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hinsichtlich des Gesamtüberleben vorliegt: medianes Überleben 27,6 Monaten unter Afatinib versus 40,3 Monate unter Cisplatin + Pemetrexed; der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292). Hinsichtlich der Symptomatik, die durch verschiedene Endpunkte aus den verwendeten Krebs- und Lungenkrebs-spezifischen Fragebögen abgebildet wird, weist Afatinib sowohl positive als auch negative Effekte auf, wobei die positiven Effekte die negativen Effekte überwiegen. Daneben zeigen mehrere Endpunkte zur Symptomatik keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Symptome werden hinsichtlich ihres Schweregrades als nicht-schwerwiegende Symptome bewertet. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomatik limitiert.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität liegt ein positiver Effekt von Afatinib vor, der sich in einem von sechs Endpunkten abbildet, mit denen die diversen Aspekte zur Beurteilung der Lebensqualität erhoben wurden. Bei den Ergebnissen zu den weiteren erhobenen fünf Lebensqualitätsendpunkten zeigt sich jedoch kein positiver Effekt. In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<p><i>Tabelle 5: Gesamtüberleben für nicht-vorbehandelte (Erstlinien) Patienten (ECOG-PS 0-1) mit häufigen Mutationen (Del 19 und L858R), Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin</i></p> <table border="1" data-bbox="286 667 1169 1345"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 667 510 799">LUX-Lung 3</th> <th colspan="2" data-bbox="510 667 728 799">Afatinib</th> <th colspan="2" data-bbox="728 667 958 799">Cisplatin+ Pemetrexed</th> <th data-bbox="958 667 1169 799">Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed</th> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="510 799 595 903">N</td> <td data-bbox="595 799 728 903">Patienten mit Ereignis, N (%)</td> <td data-bbox="728 799 813 903">N</td> <td data-bbox="813 799 958 903">Patienten mit Ereignis, N (%)</td> <td data-bbox="958 799 1169 903">HR [95%-KI]^a; p-Wert^b</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="286 903 1169 948">Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 948 510 1034">Del 19</td> <td data-bbox="510 948 595 1034">113</td> <td data-bbox="595 948 728 1034">51 (45,1)</td> <td data-bbox="728 948 813 1034">57</td> <td data-bbox="813 948 958 1034">36 (63,2)</td> <td data-bbox="958 948 1169 1034">0,55 (0,36; 0,85), 0,0059</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1034 510 1120">L858R</td> <td data-bbox="510 1034 595 1120">91</td> <td data-bbox="595 1034 728 1120">46 (50,5)</td> <td data-bbox="728 1034 813 1120">47</td> <td data-bbox="813 1034 958 1120">19 (40,4)</td> <td data-bbox="958 1034 1169 1120">1,30 [0,76; 2,23], 0,3320</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="286 1120 1169 1165">Gesamtüberleben (3. Datenschnitt)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1165 510 1251">Del 19</td> <td data-bbox="510 1165 595 1251">112^c</td> <td data-bbox="595 1165 728 1251">63 (56,3)</td> <td data-bbox="728 1165 813 1251">57</td> <td data-bbox="813 1165 958 1251">43 (75,4)</td> <td data-bbox="958 1165 1169 1251">0,54 [0,36; 0,79], 0,0015</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1251 510 1345">L858R</td> <td data-bbox="510 1251 595 1345">91</td> <td data-bbox="595 1251 728 1345">56 (61,5)</td> <td data-bbox="728 1251 813 1345">47</td> <td data-bbox="813 1251 958 1345">23 (48,9)</td> <td data-bbox="958 1251 1169 1345">1,30 [0,80; 2,11], 0,2919</td> </tr> </thead></table>	LUX-Lung 3	Afatinib		Cisplatin+ Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed		N	Patienten mit Ereignis, N (%)	N	Patienten mit Ereignis, N (%)	HR [95%-KI] ^a ; p-Wert ^b	Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)						Del 19	113	51 (45,1)	57	36 (63,2)	0,55 (0,36; 0,85), 0,0059	L858R	91	46 (50,5)	47	19 (40,4)	1,30 [0,76; 2,23], 0,3320	Gesamtüberleben (3. Datenschnitt)						Del 19	112 ^c	63 (56,3)	57	43 (75,4)	0,54 [0,36; 0,79], 0,0015	L858R	91	56 (61,5)	47	23 (48,9)	1,30 [0,80; 2,11], 0,2919	<p>In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben kein positiver Effekt vorliegt. Bei den weiteren in der Studie erhobenen Endpunkten zeigt sich insgesamt kein eindeutiger Vorteil auf, um trotz der fehlenden Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen feststellen zu können. In der Gesamtbewertung ist daher für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation L858R ein Zusatznutzen nicht belegt</p>
LUX-Lung 3	Afatinib		Cisplatin+ Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed																																													
	N	Patienten mit Ereignis, N (%)	N	Patienten mit Ereignis, N (%)	HR [95%-KI] ^a ; p-Wert ^b																																													
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)																																																		
Del 19	113	51 (45,1)	57	36 (63,2)	0,55 (0,36; 0,85), 0,0059																																													
L858R	91	46 (50,5)	47	19 (40,4)	1,30 [0,76; 2,23], 0,3320																																													
Gesamtüberleben (3. Datenschnitt)																																																		
Del 19	112 ^c	63 (56,3)	57	43 (75,4)	0,54 [0,36; 0,79], 0,0015																																													
L858R	91	56 (61,5)	47	23 (48,9)	1,30 [0,80; 2,11], 0,2919																																													

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th style="background-color: #cccccc;">LUX-Lung 6</th> <th colspan="2" style="background-color: #cccccc;">Afatinib</th> <th colspan="2" style="background-color: #cccccc;">Cisplatin+ Gemcitabin</th> <th style="background-color: #cccccc;">Afatinib vs. Cisplatin + Gemcitabin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="background-color: #e0e0e0;">Gesamtüberleben (1. Datenschnitt)</td> </tr> <tr> <td>Del 19</td> <td>124</td> <td>40 (32,3)</td> <td>62</td> <td>30 (48,4)</td> <td>0,50 [0,31; 0,81], 0,0036</td> </tr> <tr> <td>L858R</td> <td>92</td> <td>51 (55,4)</td> <td>46</td> <td>16 (34,8)</td> <td>1,71 [0,97; 3,01] 0,0593</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="background-color: #e0e0e0;">Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)</td> </tr> <tr> <td>Del 19</td> <td>124</td> <td>72 (58,1)</td> <td>62</td> <td>41 (66,1)</td> <td>0,64 [0,44, 0,94], 0,0229</td> </tr> <tr> <td>L858R</td> <td>92</td> <td>71 (77,2)</td> <td>46</td> <td>35 (76,1)</td> <td>1,22 [0,81, 1,83], 0,3432</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Cox-Modell b: Log-Rank-Test. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>Fazit Auf Grundlage der Ergebnisse aus der LUX-Lung 3 Studie und der unterstützenden LUX-Lung 6 Studie ist aus Sicht von BI ein erheblicher Zusatznutzen von Afatinib für Patienten mit der EGFR-Mutation Del19 und ein beträchtlicher Zusatznutzen für Patienten mit der EGFR-Mutation L858R nachgewiesen. Durch die Replikation des</p>	LUX-Lung 6	Afatinib		Cisplatin+ Gemcitabin		Afatinib vs. Cisplatin + Gemcitabin	Gesamtüberleben (1. Datenschnitt)						Del 19	124	40 (32,3)	62	30 (48,4)	0,50 [0,31; 0,81], 0,0036	L858R	92	51 (55,4)	46	16 (34,8)	1,71 [0,97; 3,01] 0,0593	Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)						Del 19	124	72 (58,1)	62	41 (66,1)	0,64 [0,44, 0,94], 0,0229	L858R	92	71 (77,2)	46	35 (76,1)	1,22 [0,81, 1,83], 0,3432	
LUX-Lung 6	Afatinib		Cisplatin+ Gemcitabin		Afatinib vs. Cisplatin + Gemcitabin																																							
Gesamtüberleben (1. Datenschnitt)																																												
Del 19	124	40 (32,3)	62	30 (48,4)	0,50 [0,31; 0,81], 0,0036																																							
L858R	92	51 (55,4)	46	16 (34,8)	1,71 [0,97; 3,01] 0,0593																																							
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)																																												
Del 19	124	72 (58,1)	62	41 (66,1)	0,64 [0,44, 0,94], 0,0229																																							
L858R	92	71 (77,2)	46	35 (76,1)	1,22 [0,81, 1,83], 0,3432																																							

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzens in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 lassen sich aus Sicht von BI Belege für einen Zusatznutzen ableiten.	
	<p><u>3. Der Zusatznutzen von Afatinib bei den seltenen Mutationen sollte nicht allein auf Basis der LUX-Lung 3 Studie bewertet werden</u></p> <p>Für die Subgruppe der Patienten mit seltenen Mutationen kam das IQWiG zu dem Schluss, dass ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen besteht (IQWiGa, 2015). Diese Bewertung beruht vorrangig auf den Ergebnissen des Endpunktes Gesamtüberleben des 2. Datenschnitts. Aus Sicht des IQWiG bestehen zum 3. Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben höhere Unsicherheiten aufgrund von Behandlungswechslern. Daher seien diese Ergebnisse nicht geeignet jene des 2. Datenschnitts vollständig infrage zu stellen.</p> <p>Nach Ansicht von BI kann dieser Einschätzung nicht gefolgt werden. Allein auf Basis der LUX-Lung 3 Studie lassen sich keine validen Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib ableiten. Hierfür muss die gesamte verfügbare Evidenz einbezogen werden. BI begründet dies in den folgenden Abschnitten:</p> <p>Auf Basis einer gemeinsamen Datenanalyse zu seltenen Mutationen aus den Studien LUX-Lung 2, 3 und 6 lassen sich</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:</u></p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Für diese Patientengruppe wird in der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Afatinib festgestellt. Daher ist auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 3 vor und zieht zudem die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 heran, die als unterstützende Ergebnisse angegeben werden. Bei der Studie Lux-Lung 3 handelt</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>differenzierte Aussagen zu bestimmten seltenen EGFR-Mutationstypen treffen</p> <p>Bei den Patienten mit seltenen Mutationen handelt es sich um eine sehr kleine (LUX-Lung 3 Studie: n=37 [10,7%]; LUX-Lung 6 Studie: n=40 [11,0%]) und heterogene Subgruppe. In der bisher größten, prospektiven Datenanalyse der seltenen Mutationen aus den Studien LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 wurden je nach EGFR-Mutationstypen Unterschiede in der Therapieantwort beobachtet (Yang, 2015). Zum Zwecke der Datenanalyse wurden die Patienten auf der Grundlage bisher beschriebener Sensitivität für EGFR TKI in drei unterschiedliche Kohorten eingeteilt: Punktmutationen oder Duplikationen in Exon 18-21 (Gruppe 1), de-novo T790M Mutationen in Exon 20 (Gruppe 2) und Insertionsmutationen in Exon 20 (Gruppe 3). Die beste Therapieantwort auf Afatinib wurde in Patienten der ersten Gruppe beobachtet (Tabelle 6).</p>	<p>es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed behandelt worden waren. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed).</p> <p>Bei der Studie Lux-Lung 6 handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination Gemcitabin behandelt worden waren. Diese Studie wurde jedoch ausschließlich in Asien (China, Südkorea, Thailand) durchgeführt. Zudem wurden die Patienten in der Vergleichsgruppe mit Gemcitabin (in der Kombination mit Cisplatin) in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche behandelt, was laut Fachinformation nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin entspricht, die 1250 mg/m² Körperoberfläche für die kombinierte Therapie mit Cisplatin beträgt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine geeigneten Analysen zum Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 auf zulassungskonform behandelte Patienten vorgelegt. Deshalb wird die Studie Lux-Lung 6, wie bereits auch in der Dossierbewertung des IQWiG, in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p><i>Tabelle 6: Ansprechen auf Afatinib bei Patienten mit seltenen Mutationen (Lux-Lung 2 und 3, 6) (nach Yang 2015)</i></p> <table border="1" data-bbox="291 635 1176 986"> <thead> <tr> <th></th> <th>OR</th> <th>Dauer OR [Monate]</th> <th>DC</th> <th>PFS [Monate]</th> <th>OS [Monate]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gruppe 1 (n=38)¹</td> <td>27 (71,1%) [54,1; 84,6]</td> <td>11,1 [4,1-15,2]</td> <td>32 (84,2%) [68,7; 94,0]</td> <td>10,7 [5,6-14,7]</td> <td>19,4 [16,4-26,9]</td> </tr> <tr> <td>Gruppe 2 (n=14)²</td> <td>2 (14,3%) [1,8; 42,8]</td> <td>8,2 [4,1-12,4]</td> <td>9 (64,3%) [35,1; 87,2]</td> <td>2,9 [1,2-8,3]</td> <td>14,9 [8,1-24,9]</td> </tr> <tr> <td>Gruppe 3 (n=23)³</td> <td>2 (8,7%) [1,1; 28,0]</td> <td>7,1 [4,2-10,1]</td> <td>15 (65,2%) [42,7; 83,6]</td> <td>2,7 [1,8-4,2]</td> <td>9,2 [4,1-14,2]</td> </tr> </tbody> </table> <p>DC: Disease Control (Krankheitskontrolle); n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Objective Response (Objektives Ansprechen); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)</p> <p>¹ Patienten mit Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21 (Leu861Gln, Gly719Ser, Gly719Ala, Gly719Cys, Ser768Ile, und seltene Andere), ² Patienten mit de-novo T790M Mutationen, ³ Patienten mit Exon 20 Insertionen</p> <p>Daher kommen die Autoren der Publikation auf Basis dieser Datenanalyse zu dem Schluss, dass die Ergebnisse einen Einsatz von Afatinib bei Patienten der Gruppe 1, aber nicht aus den beiden anderen Gruppen unterstützen könnten. Des Weiteren sind die Autoren der Meinung, dass es sehr wichtig sei die seltenen Mutationen</p>		OR	Dauer OR [Monate]	DC	PFS [Monate]	OS [Monate]	Gruppe 1 (n=38) ¹	27 (71,1%) [54,1; 84,6]	11,1 [4,1-15,2]	32 (84,2%) [68,7; 94,0]	10,7 [5,6-14,7]	19,4 [16,4-26,9]	Gruppe 2 (n=14) ²	2 (14,3%) [1,8; 42,8]	8,2 [4,1-12,4]	9 (64,3%) [35,1; 87,2]	2,9 [1,2-8,3]	14,9 [8,1-24,9]	Gruppe 3 (n=23) ³	2 (8,7%) [1,1; 28,0]	7,1 [4,2-10,1]	15 (65,2%) [42,7; 83,6]	2,7 [1,8-4,2]	9,2 [4,1-14,2]	<p><u>Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:</u> Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) wies auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib hin. Dieses Ergebnis bestätigte sich in den nun primär für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben herangezogenen Ergebnissen der finalen Analyse (3. Datenschnitt) nicht. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit weder ein positiver Effekt noch ein eindeutig negativer Effekt anhand der vorliegenden Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ableitbar. Für die Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass es sich um eine kleine Patientengruppe in der Lux-Lung 3-Studie handelt, die verschiedene andere seltene EGFR-Mutationen umfasst und somit in Bezug auf dieses Merkmal heterogen zusammengesetzt ist. Wenngleich die im Dossier vorgelegten zusätzlichen Daten zu dieser Patientengruppe unter Einbeziehung weiterer Afatinib-Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, so stützen diese die auch im Stellungnahmeverfahren zu dem vorliegenden Beschluss vertretene Auffassung, dass unter Berücksichtigung der geringen Patientenanzahl und der heterogenen Zusammensetzung spezifisch für diese Patientengruppe, die lediglich auf Basis der Subgruppenanalysen definiert wurde, weder Nutzen noch Zusatznutzen anhand der vorliegenden Studienergebnisse hinreichend beurteilbar sind.</p>
	OR	Dauer OR [Monate]	DC	PFS [Monate]	OS [Monate]																					
Gruppe 1 (n=38) ¹	27 (71,1%) [54,1; 84,6]	11,1 [4,1-15,2]	32 (84,2%) [68,7; 94,0]	10,7 [5,6-14,7]	19,4 [16,4-26,9]																					
Gruppe 2 (n=14) ²	2 (14,3%) [1,8; 42,8]	8,2 [4,1-12,4]	9 (64,3%) [35,1; 87,2]	2,9 [1,2-8,3]	14,9 [8,1-24,9]																					
Gruppe 3 (n=23) ³	2 (8,7%) [1,1; 28,0]	7,1 [4,2-10,1]	15 (65,2%) [42,7; 83,6]	2,7 [1,8-4,2]	9,2 [4,1-14,2]																					

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sinnvoll gruppiert und nicht als eine Gesamtgruppe auszuwerten, da mutationsspezifische Antworten nicht identifiziert und Aktivitäten in bestimmten Mutationen durch eine fehlende Antwort in anderen maskiert werden könnten.</p> <p>Kleine Patientenzahlen und Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen lassen keine differenzierte Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens allein auf Basis der LUX-Lung 3 Studie zu</p> <p>Aus Sicht von BI ist die Bewertung des Zusatznutzens der seltenen Mutationen und ihrer Unterkategorien anhand der Daten der LUX-Lung 3 Studie allein nicht möglich, da insgesamt nur 26 Patienten im Afatinib-Arm und 11 Patienten im Pemetrexed+Cisplatin-Arm mit insgesamt 18 unterschiedlichen seltenen EGFR Mutationstypen eingeschlossen waren. Die Einzelkategorien waren dementsprechend mit sehr wenigen Patienten bzw. teilweise im Pemetrexed+Cisplatin-Arm gar nicht besetzt. Auch das IQWiG sieht eine weitere Differenzierung der Subgruppe der Patienten mit seltenen Mutationen als inhaltlich sinnvoll an, bewertet aber die seltenen Mutationen nicht differenziert, da nur Daten zum Gesamtüberleben vorliegen (siehe IQWiG 2015a, 2.4.1.4, S. 36, 2.7.2.4.3 S. 80/81). Da sich die elf Patienten mit seltenen Mutationen im Pemetrexed+Cisplatin-Arm weiter auf die einzelnen Subkategorien verteilen, verzichtete BI aufgrund der geringen Fallzahl auf eine weitere Analyse für alle Endpunkte anhand der LUX-Lung 3 Studie.</p>	<p>Unter Berücksichtigung dieser Argumente und in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten wird für die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Des Weiteren führen auch vorliegende Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen, die aufgrund der geringen Patientenzahlen unvermeidbar auftreten, zu Unsicherheiten, die eine Interpretierbarkeit der Ergebnisse für die seltenen Mutationen einzig auf Basis der LUX-Lung 3 Studie erschweren. Diese Imbalancen weisen auf eine höhere Tumorlast und ein häufigeres Vorkommen von Metastasen in der Afatinib-Gruppe hin (siehe 4.3.1.3.2, Modul 4A, Boehringer Ingelheim 2015a), sodass ein schlechteres Ergebnis für Afatinib in dieser Subgruppe nicht zweifelsfrei auf den Genotyp zurückgeführt werden kann, sondern möglicherweise durch Ungleichgewichte bezüglich der Patienteneigenschaften beeinflusst wurde.</p> <p>Beispielsweise waren diese Imbalancen bei den drei Patienten im Afatinib-Arm und den drei Patienten im Pemetrexed+Cisplatin-Arm mit einer L861Q Mutation in der LUX-Lung 3 Studie sehr ausgeprägt. Die Patienten im Afatinib-Arm hatten eine höhere Tumorlast gemessen anhand der Anzahl der mit Metastasen befallenen Organe und hatten zudem ein sehr geringes Körpergewicht (Tabelle 7).</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p><i>Tabelle 7: Charakterisierung der nicht-vorbehandelten (Erstlinie) Patienten (ECOG-PS 0-1) mit L861Q-Mutation in der LUX-Lung 3 (Boehringer Ingelheim, 2015b)</i></p> <table border="1" data-bbox="288 715 1184 1201"> <thead> <tr> <th></th> <th>Afatinib (N=3) (100%)</th> <th>Cisplatin + Pemetrexed (N=3) (100%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der mit Metastasen befallenen Organe \geq 3 n (%)</td> <td>3 (100,0%)</td> <td>1 (33,3%)</td> </tr> <tr> <td>Hirnmetastasen n (%)</td> <td>2 (66,7%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td>Knochenmetastasen n (%)</td> <td>3 (100,0%)</td> <td>1 (33,3%)</td> </tr> <tr> <td>Lebermetastasen n (%)</td> <td>1 (33,3%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td>BMI < 20 n (%)</td> <td>3 (100,0%)</td> <td>0 (0,0%)</td> </tr> <tr> <td>Gewicht < 50kg n (%)</td> <td>3 (100,0%)</td> <td>1 (33,3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>BMI: Body-Mass-Index</p> <p>Allein aufgrund der Voraussetzungen zu Studienbeginn lässt sich bereits eine schlechtere Krankheitskontrolle, ein verringertes progressionsfreies Gesamtüberleben sowie ein geringeres Gesamtüberleben als in der Gesamtpopulation erwarten. Dies spiegelt sich auch in</p>		Afatinib (N=3) (100%)	Cisplatin + Pemetrexed (N=3) (100%)	Anzahl der mit Metastasen befallenen Organe \geq 3 n (%)	3 (100,0%)	1 (33,3%)	Hirnmetastasen n (%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)	Knochenmetastasen n (%)	3 (100,0%)	1 (33,3%)	Lebermetastasen n (%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	BMI < 20 n (%)	3 (100,0%)	0 (0,0%)	Gewicht < 50kg n (%)	3 (100,0%)	1 (33,3%)	
	Afatinib (N=3) (100%)	Cisplatin + Pemetrexed (N=3) (100%)																					
Anzahl der mit Metastasen befallenen Organe \geq 3 n (%)	3 (100,0%)	1 (33,3%)																					
Hirnmetastasen n (%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)																					
Knochenmetastasen n (%)	3 (100,0%)	1 (33,3%)																					
Lebermetastasen n (%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)																					
BMI < 20 n (%)	3 (100,0%)	0 (0,0%)																					
Gewicht < 50kg n (%)	3 (100,0%)	1 (33,3%)																					

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Ergebnissen wider: Keiner der Afatinib Patienten erreichte ein objektives Ansprechen, nur ein Patient erreichte eine Krankheitskontrolle und das progressionsfreie Überleben lag bei 1,2; 1,3 und 8,3 Monaten während alle drei Patienten im Pemetrexed+Cisplatin-Arm eine Krankheitskontrolle und ein progressionsfreies Überleben zwischen 9,9 und 22,1 Monaten erreichten. Auch das Gesamtüberleben war verglichen zum Pemetrexed+Cisplatin-Arm bedeutend kürzer. Eine Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens in der Gruppe der seltenen Mutationen ohne die Gruppe mit Leu861Q Mutation schwächt die Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen zu Baseline bei den seltenen Mutationen ab, da diese in der L861Q Gruppe besonders ausgeprägt waren. Hierbei zeigte sich ein HR [95%-KI] von 1,38 [0,53, 3,54] und daher keinen Hinweis für einen geringeren Nutzen unter Afatinib (Tabelle 7). Aus den Daten der LUX-Lung 2, 3 und 6 ergibt sich jedoch, dass die Patienten mit L861Q Mutation sehr wohl von Afatinib profitieren können. So wurde bei den sechs Patienten in der LUX-Lung 6 eine objektive Ansprechrate von 83% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 11,07 Monaten beobachtet. Folglich erscheint eine verzerrungsfreie Bewertung von Afatinib in der Subgruppe der seltenen Mutationen und der Unterkategorien allein anhand der Daten der LUX-Lung 3 nicht möglich. Es lässt sich daher nicht differenzieren, ob negative Effekte in der Afatinib-Gruppe in einem direkten kausalen Zusammenhang mit der Afatinib-Behandlung stehen oder durch andere externe Einflüsse bedingt sind.</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Unterschiede in den Patienteneigenschaften waren bei den Patienten mit seltenen Mutationen in der LUX-Lung 6 Studie nicht vorhanden. Als Folge trat für das Gesamtüberleben in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf. Zusätzlich zeigte sich eine hohe Aktivität von Afatinib auch in der Gruppe der seltenen Mutationen (ORR: 65%). Aufgrund der Imbalancen in der LUX-Lung 3 und der insgesamt geringen Anzahl an Patienten und der damit verbundenen erhöhten Unsicherheit ist BI der Meinung, dass die Berücksichtigung der Ergebnisse der LUX-Lung 2 und 6 für die Bewertung der Patienten mit seltenen Mutationen unverzichtbar ist.</p> <p>Der zu erwartende Einfluss auf das Gesamtüberleben durch Behandlungswechsler ist im Verhältnis zu anderen Unsicherheiten gering</p> <p>In der LUX-Lung 3 Studie zeigte sich für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zum 2. Datenschnitt für die Mortalität ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Afatinib, während zum 3. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten war (Tabelle 8).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p><i>Tabelle 8: Gesamtüberleben für nicht-vorbehandelte (Erstlinien) Patienten (ECOG-PS 0-1) mit seltenen Mutationen, Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">LUX-Lung 3</th> <th colspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Afatinib</th> <th colspan="2" style="background-color: #d3d3d3;">Cisplatin +Pemetrexed</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis, N (%)</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis, N (%)</th> <th>HR [95%-KI]^a; p-Wert^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)</td> <td>26</td> <td>19 (73,1)</td> <td>11</td> <td>4 (36,4)</td> <td>3,08 [1,04; 9,15], 0,0337</td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben (3. Datenschnitt)</td> <td>26^c</td> <td>20 (76,9)</td> <td>11</td> <td>7 (63,6)</td> <td>2,35 [0,93; 5,96], 0,0646</td> </tr> <tr> <td>Sensitivitätsanalyse: Seltene Mutationen ohne L861Q</td> <td>23^c</td> <td>17 (73,9)</td> <td>8</td> <td>7 (87,5)</td> <td>1,37 [0,53; 3,54], 0,5096</td> </tr> </tbody> </table>	LUX-Lung 3	Afatinib		Cisplatin +Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed		N	Patienten mit Ereignis, N (%)	N	Patienten mit Ereignis, N (%)	HR [95%-KI] ^a ; p-Wert ^b	Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)	26	19 (73,1)	11	4 (36,4)	3,08 [1,04; 9,15], 0,0337	Gesamtüberleben (3. Datenschnitt)	26 ^c	20 (76,9)	11	7 (63,6)	2,35 [0,93; 5,96], 0,0646	Sensitivitätsanalyse: Seltene Mutationen ohne L861Q	23 ^c	17 (73,9)	8	7 (87,5)	1,37 [0,53; 3,54], 0,5096	
LUX-Lung 3	Afatinib		Cisplatin +Pemetrexed		Afatinib vs. Cisplatin + Pemetrexed																											
	N	Patienten mit Ereignis, N (%)	N	Patienten mit Ereignis, N (%)	HR [95%-KI] ^a ; p-Wert ^b																											
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)	26	19 (73,1)	11	4 (36,4)	3,08 [1,04; 9,15], 0,0337																											
Gesamtüberleben (3. Datenschnitt)	26 ^c	20 (76,9)	11	7 (63,6)	2,35 [0,93; 5,96], 0,0646																											
Sensitivitätsanalyse: Seltene Mutationen ohne L861Q	23 ^c	17 (73,9)	8	7 (87,5)	1,37 [0,53; 3,54], 0,5096																											

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 528 557 655">LUX-Lung 6</th> <th colspan="2" data-bbox="557 528 768 655">Afatinib</th> <th colspan="2" data-bbox="768 528 976 655">Cisplatin+ Gemcitabin</th> <th data-bbox="976 528 1173 655">Afatinib vs. Cisplatin + Gemcitabin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 655 557 764">Gesamtüberleben (1. Datenschnitt)</td> <td data-bbox="557 655 636 764">26</td> <td data-bbox="636 655 768 764">13 (50,0)</td> <td data-bbox="768 655 846 764">14</td> <td data-bbox="846 655 976 764">5 (35,7)</td> <td data-bbox="976 655 1173 764">1,59 [0,60; 4,50], 0,3818</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 764 557 873">Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)</td> <td data-bbox="557 764 636 873">26</td> <td data-bbox="636 764 768 873">19 (73,1)</td> <td data-bbox="768 764 846 873">14</td> <td data-bbox="846 764 976 873">8 (57,1)</td> <td data-bbox="976 764 1173 873">1,48 [0,64; 3,43], 0,3537</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="286 873 1173 1129">a: Cox-Modell b: Log-Rank-Test. c: ein Patient mit Wild-Typ-Mutation war für den 3. Datenschnitt im Studienbericht der Subgruppe der Patienten mit anderen Mutationen zugeordnet, ist hier jedoch aufgrund der fehlenden Zulassung von Afatinib bei diesen Patienten ausgeschlossen. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> <p data-bbox="286 1161 1173 1396">Generell ist der 3. Datenschnitt durch die längere Beobachtungsdauer mit einer höheren Aussagesicherheit zu bewerten. Das IQWiG sieht aber aufgrund der möglichen Verzerrungen durch einen Therapiewechsel zu Afatinib in dieser Situation den 2. Datenschnitt als ebenso relevant an und kommt anhand des 2. und 3. Datenschnitts zu dem Schluss, dass ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für die anderen EGFR Mutationen vorliegt. Dies wird auch mit</p>				LUX-Lung 6	Afatinib		Cisplatin+ Gemcitabin		Afatinib vs. Cisplatin + Gemcitabin	Gesamtüberleben (1. Datenschnitt)	26	13 (50,0)	14	5 (35,7)	1,59 [0,60; 4,50], 0,3818	Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)	26	19 (73,1)	14	8 (57,1)	1,48 [0,64; 3,43], 0,3537	
LUX-Lung 6	Afatinib		Cisplatin+ Gemcitabin		Afatinib vs. Cisplatin + Gemcitabin																		
Gesamtüberleben (1. Datenschnitt)	26	13 (50,0)	14	5 (35,7)	1,59 [0,60; 4,50], 0,3818																		
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt)	26	19 (73,1)	14	8 (57,1)	1,48 [0,64; 3,43], 0,3537																		

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fehlenden Daten zum Mutationsstatus der Therapiewechsler zu Afatinib begründet.</p> <p>Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes gab es insgesamt neun Patienten (7,8%) aus dem Pemetrexed+Cisplatin Arm, die Afatinib erhalten hatten (zwei Patienten erhielten Afatinib als Monotherapie und zusätzlich in Kombination mit anderen Therapien). Von diesen neun Patienten hatten sechs Patienten eine Del19 Mutation, ein Patient eine L858R Mutation, ein Patient eine L858R Mutation in Kombination mit einer T790M Mutation und ein Patient hatte eine Insertion im Exon 20.</p> <p>Beide Patienten aus der Gruppe der seltenen Mutationen hatten eine Vielzahl von Folgetherapien (jeweils andere EGFR-TKI (Gefitinib, Erlotinib), diverse Chemotherapien). Einer der zwei Patienten bekam Afatinib als 10. Therapielinie und war nur vier Tage auf Behandlung ehe er am Progress der Erkrankung verstarb. Der zweite Patient bekam als Dritt- und Viertlinie Afatinib als Monotherapie bzw. als nicht zugelassene Kombinationstherapie mit Cetuximab. Nach weiteren Therapien mit Pemetrexed+Cisplatin und Docetaxel+Bevacizumab verstarb der Patient mehr als sechs Monate später an einem Schlaganfall.</p> <p>Anhand der geringen Anzahl an Patienten, der Vielzahl von Folgetherapien, sowie der kurzen Dauer der Afatinib Behandlung bzw. der nicht zugelassenen Behandlung mit Afatinib in Kombination mit Cetuximab, lässt sich der Einfluss von Afatinib als Folgetherapie bei den</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>seltene Mutationen schwer bewerten, erscheint aber durch die Therapieverläufe verglichen mit den Unsicherheiten durch Imbalancen zu Baseline und die Kombination einzelner Mutationskategorien mit unterschiedlichen Ansprechraten gering.</p> <p>Aus den hier dargelegten Gründen kann der Endpunkt Mortalität aus Sicht von BI für die seltenen Mutationen weder einem positiven noch negativen Effekt zugeordnet werden. Aus Sicht von BI ist daher auf Basis der LUX-Lung 3 Daten ein geringerer Nutzen nicht abzuleiten.</p> <p>Fazit</p> <p>Insgesamt kommt BI zu dem Schluss, dass die EGFR-Mutationstypen in der heterogenen und kleinen Gruppe der Patienten mit seltenen Mutationen individuell zu betrachten sind. Da es in dieser Gruppe sowohl Patienten mit spezifischen EGFR-Mutationen mit einem sehr guten Ansprechen (vergleichbar zum Ansprechen der häufigen Mutationen), im Sinne eines geringen Zusatznutzens, und andere mit einem geringem Ansprechen, im Sinne keines Zusatznutzens, gibt, kann generell nicht für alle Patienten aus der Subgruppe der seltenen Mutationen von einem geringeren Nutzen bzw. keinem Zusatznutzen ausgegangen werden.</p> <p>Zusammenfassend ist BI daher weiterhin der Meinung, dass die vorliegende gemeinsame Datenanalyse der Studien LUX-Lung 2, 3 und 6 die Bewertung unterstützt, dass Patienten mit bestimmten seltenen Mutationstypen profitieren können. Aus Sicht von BI ist daher in der</p>	

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtschau der Zusatznutzen für diese Subgruppe als nicht quantifizierbar einzustufen.	
	<p><u>4. Die LUX-Lung 6 Studie ist supportiv im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Afatinib zu berücksichtigen</u></p> <p>Wie bereits in der Stellungnahme zur ersten Nutzenbewertung von Afatinib (Boehringer Ingelheim, 2014a) widerspricht BI dem Ausschluss der LUX-Lung 6 Studie, da das in der Studie verwendete Dosischema auch in Deutschland im klinischen Alltag Anwendung findet und zudem von der europäischen Zulassungsbehörde akzeptiert wurde (European Medicines Agency, 2013). Aktuell wurden die Zulassungsdokumente nicht nur um die Ergebnisse des neuen OS Datenschnitts, sondern auch um die Daten aus der Studie LUX-Lung 6 erweitert (European Medicines Agency, 2015). Des Weiteren bietet die Berücksichtigung der LUX-Lung 6 Studie die Möglichkeit, die Ergebnisse an sich, wie auch Hinweise auf Effektmodifikationen aus der LUX-Lung 3 Studie in einer zweiten, unabhängigen Studie zu überprüfen.</p> <p>Gerade bei einer Nutzenbewertung zu einem frühen Zeitpunkt im Lebenszyklus eines Arzneimittels sollte die gesamte verfügbare Evidenz zur Beurteilung herangezogen werden, um ein umfassendes Bild über das zu bewertende Arzneimittel zu erhalten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Begründung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 3 vor und zieht zudem die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 heran, die als unterstützende Ergebnisse angegeben werden. Bei der Studie Lux-Lung 3 handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed behandelt worden waren. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed).</p> <p>Bei der Studie Lux-Lung 6 handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination Gemcitabin</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deshalb ist es aus Sicht von BI gerechtfertigt, die Ergebnisse beider Studien (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6) für die Bewertung von folgenden Aspekten heranzuziehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aussagesicherheit, - Effektmodifikation, - Nebenwirkungen. <p>Bei einem Vergleich der Endpunkte mit Zusatznutzen aus der LUX-Lung 3 Studie zeigen sich in der LUX-Lung 6 Studie konsistent gleichgerichtete Ergebnisse, wobei die Effektstärke in der LUX-Lung 6 Studie größer ist. Auch bei der Verträglichkeit zeigten sich in der LUX-Lung 6 bereits anhand relativer Risiken basierend auf naiven Proportionen trotz der eher niedrigen Dosierung von Gemcitabin und bedeutend längeren Behandlungsdauern unter Afatinib Vorteile von Afatinib. Auch dies weist auf einen Zusatznutzen von Afatinib hin (siehe auch Abschnitt 8).</p> <p>Fazit</p> <p>Aufgrund der konsistenten Ergebnisse aus beiden RCT (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie) kann daher für die Erstlinienpatienten mit ECOG-PS 0-1 grundsätzlich ein Beleg für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.</p>	<p>behandelt worden waren. Diese Studie wurde jedoch ausschließlich in Asien (China, Südkorea, Thailand) durchgeführt. Zudem wurden die Patienten in der Vergleichs-gruppe mit Gemcitabin (in der Kombination mit Cisplatin) in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche behandelt, was laut Fachinformation nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin entspricht, die 1250 mg/m² Körperoberfläche für die kombinierte Therapie mit Cisplatin beträgt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine geeigneten Analysen zum Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 auf zulassungskonform behandelte Patienten vorgelegt. Deshalb wird die Studie Lux-Lung 6, wie bereits auch in der Dossierbewertung des IQWiG, in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>5. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist unter Berücksichtigung der besten verfügbaren Datenlage herzuleiten</u></p> <p>Angesichts der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage, Fehlen eines nationale Krebsregisters und keinen freizugänglichen Krankenkassendaten für Forschungszwecke in Deutschland, gibt es verschiedene Herangehensweisen zur Identifikation von Zielpopulationen in der Onkologie. Diese resultieren in Abhängigkeit von der verwendeten Datenbasis in unterschiedlichen Ergebnissen.</p> <p>Um diesem Fakt gerecht zu werden, hat BI eine umfassende Recherche durchgeführt und die bestverfügbaren Daten transparent aufbereitet und inkl. Angaben zur Unsicherheit dargestellt (Boehringer Ingelheim, 2015a). Zudem wurden frühere Anmerkungen aus dem Erstbewertungsverfahren zu Afatinib berücksichtigt. Aus Sicht des IQWiG weisen die verwendeten Referenzen zum Teil allerdings eine kleine Patientenpopulation auf, wurden regional durchgeführt bzw. wurden von der Bewertung ausgeschlossen, da eine Beschreibung der Analysemethodik fehlt. Als Alternative werden bei fehlenden Daten, bspw. für den Anteil der chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten, vom Institut Zahlen genutzt, zu denen jedoch keine Angaben zu Referenzen vorliegen.</p> <p>Informationen hinsichtlich des IMS Oncology Analyzers (Beschreibung der Datenbank und der Analyse, Vorgehen bei der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt (Dossierbewertung A15-17).</p> <p>Gegenüber dem Beschluss vom 8. Mai 2014 zu Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben sich auf Basis der Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für den vorliegenden Beschluss höhere Patientenzahlen, die neben der zwischenzeitlichen Steigerung der Prävalenz und Inzidenz vorwiegend auf den Angaben zum Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen beim NSCLC zurückzuführen sind.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier sowie in seiner Stellungnahme die Auffassung dar, dass als relevante Ausgangsbasis für alle Berechnungen (vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten) die Summe aus Inzidenz und 5- Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms heranzuziehen sei. Dieser Auffassung wird nicht in Gänze gefolgt: Hinsichtlich der Herleitung der Anzahl der nicht</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenselektion (IMS, 2015)) wurden dieser Stellungnahme beigefügt. Ein Ausschluss dieser Datenquelle erscheint nicht gerechtfertigt, da</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mängel hinsichtlich der Methodik erkennbar, jedoch durch Angabe von Spannen berücksichtigt werden; • im Rahmen der Nutzenbewertung zu Afibercept diese bereits durch das IQWiG akzeptiert wurden (IQWiG, 2013) und • keine weiteren Referenzen zu den entsprechenden Kriterien verfügbar sind. <p>Darüber hinaus ist BI der Auffassung, dass die relevante Ausgangsbasis für alle Berechnungen die Summe aus Inzidenz und 5-Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms ist. Durch den von BI gewählten Ansatz werden die innerhalb eines Jahres behandelbaren Patienten erfasst. Die vom IQWiG verwendete Inzidenz betrachtet nicht alle behandelbaren Patienten des laufenden Jahres, sondern nur die Patienten, bei denen im Laufe des Jahres eine Erkrankung bekannt wurde. Patienten mit einer früheren Diagnose werden somit von der Zielpopulation ausgeschlossen und diese erheblich unterschätzt.</p> <p>Des Weiteren erscheint die vom IQWiG benannte Zielpopulation aufgrund einer unzureichenden und teilweise nicht verständlichen Beschreibung der Berechnung nicht nachvollziehbar, was sich unter anderem auch auf folgenden Satz bezieht:</p>	<p>vorbehandelten Patienten kann angenommen werden, dass fast alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet bereits vorbehandelt sind bzw. bereits behandelt werden. Somit stellt für Herleitung der Anzahl der nicht-vorbehandelten Patienten die Inzidenz die relevante Datengrundlage dar. Demgegenüber wird für die Herleitung der Anzahl der Patienten nach Vorbehandlung dem Vorgehen gefolgt, hierfür die Summe aus Inzidenz und 5-Jahresprävalenz als eine Obergrenze heranzuziehen, da sowohl die inzidenten Fälle eines Jahres als auch die Fälle der 5-Jahres-Prävalenz in dem betreffenden Jahr prinzipiell für eine Folgetherapie infrage kommen können.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Dadurch ergibt sich abweichend vom Vorgehen des pU anhand der gelieferten IMS-Health-Daten von einem Anteil von 33 % chemotherapeutisch vorbehandelter Patienten ausgegangen.“ (IQWiG, 2015a)</p> <p>Fazit</p> <p>Aus Sicht von BI sind bei der Berechnung der Patienten mit Zusatznutzen die Summe aus Inzidenz und 5-Jahresprävalenz mit Lungenkarzinom als Ausgangsbasis zu berücksichtigen, die IMS-Daten einzubeziehen und den daraus resultierenden, von BI dargestellten Patientenzahlen, zu folgen.</p>	
	<p><u>6. Die spezifischen Lungenkrebs Symptome sind als schwerwiegend einzustufen</u></p> <p>Im Vergleich zu anderen Krebspatienten sind NSCLC-Patienten einer besonders hohen Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ausgesetzt (Krech et al., 1992; Degner und Sloan, 1995; McCannon und Temel, 2012). Einige der häufigsten initialen und den Patienten sehr belastenden Symptome des Lungenkarzinoms sind Husten (8%-75%), Dyspnoe (3%-60%) und Brustschmerzen (20%-49%) (Goeckenjan et al., 2010). Diese häufigen und für das Lungenkarzinom spezifischen, respiratorischen Symptome werden in Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2 durch BI begründet als schwerwiegend eingestuft, da ihrer Kontrolle für die Lebensqualität der Patienten eine besondere Bedeutung zukommt (Boehringer Ingelheim, 2015a). Im</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>zur Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Lux-Lung 3-Studie mit den Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).</p> <p>In Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin +</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib wurden auch vom G-BA die Symptome Husten, Atemnot und Schmerz als bedeutsame Symptome bewertet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a).</p> <p>Fazit Zusammenfassend ist BI weiterhin der Auffassung, dass die spezifischen Lungenkrebs Symptome Husten, Bluthusten, Dyspnoe und Schmerz (Brust und Arm/Schulter) als schwerwiegend eingestuft und als solche bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Pemetrexed bei den Endpunkten Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Brust), Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen und Haarausfall. Für den Endpunkt Dyspnoe liegt eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus vor: In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 sowie EGFR-Mutation L858R zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. Dagegen zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed zeigt sich in Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie für die Endpunkte Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden.</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich bei den Endpunkten Schmerzen und Obstipation, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere) und periphere Neuropathie.</p> <p>Wenngleich es sich bei Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schmerzen oder Fatigue um relevante Symptome der Erkrankung handelt, werden die mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobenen Symptome in Bezug auf deren Schweregrad in der Lux-Lung 3 Studie als nicht-schwerwiegend eingestuft. Dem liegt zugrunde, dass die Ausgangswerte der Patienten auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hinweisen, z.B. liegt der mittlere Ausgangswert für die Dyspnoe auf einer Skala von 0 bis 100 in den</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>beiden Behandlungsgruppen bei 22,1 bzw. 24,9 (EORTC QLQ-LC13) und 27,1 bzw. 25,5 (EORTC QLQ-C30). Auch unter Berücksichtigung einer Zunahme des Wertes um 10 Punkte im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert, entsprechend dem klinisch relevanten minimalen Unterschied (<i>minimal important difference; MID</i>), lässt dies nicht darauf schließen, dass es sich bei den Symptomen in Bezug auf den Schweregrad um per se schwerwiegende Symptome handelt. Weitere Informationen, die eine Beurteilung des Schweregrades der Symptome erlauben würden, liegen nicht vor.</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich aus den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Anbetracht der einzelnen Endpunkte sowohl Vorteile als auch Nachteile für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed sowie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Vorteile in Relation zu den Nachteilen überwiegen.</p> <p>Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>
	<p><u>7. Die Betrachtung der Symptomatik der Erkrankung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Responderanalysen stärkt den Zusatznutzen von Afatinib</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Symptome und Lebensqualitätsendpunkte mit signifikanten Unterschieden bei der Zeit bis zur Verschlechterung wurden auf Grundlage von Responderanalysen konsistente Effekte auch für den Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung beobachtet. So bestätigte sich der Zusatznutzen bezüglich Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten, Schmerzen (bei Schmerzen (Arm/Schulter)) und körperliche Funktion auch bei der Analyse des Anteils der Patienten, die im Mittel über den Studienverlauf eine klinische relevante Verbesserung hatten. Genauso bestätigte sich der geringere Nutzen bei Diarrhö. Dies zeigt, dass Afatinib nicht nur die Verschlechterung wichtiger krankheitsspezifischer Symptome bzw. Lebensqualitätsendpunkte verzögert, sondern auch zu Verbesserungen von einer initial vorhandenen Symptomatik führt. Dadurch wird der Zusatznutzen, den Afatinib bei diesen Symptomen und Lebensqualitätsendpunkten hat, von zwei unabhängigen Analysen bestätigt und gezeigt, dass die Verschlechterung nicht nur hinausgezögert werden kann, sondern initial vorhandene Symptome sich unter Therapie mit Afatinib auch verbessern. Dies stärkt aus Sicht von BI die Aussagesicherheit des Zusatznutzens bei der Symptomatik und Lebensqualität.</p> <p>BI stimmt mit dem IQWiG überein, dass es schwierig ist die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in die Analyse der Verbesserungen der Symptomatik und Lebensqualität zu integrieren. Die von BI gewählte Vorgehensweise berechnet pro Patient den durchschnittlichen Score über alle Beobachtungszeitpunkte und vergleicht diesen</p>	<p><u>zur Symptomatik</u></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Lux-Lung 3-Studie mit den Symptomskalen des Krebspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).</p> <p>In Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed bei den Endpunkten Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Brust), Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen und Haarausfall. Für den Endpunkt Dyspnoe liegt eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus vor: In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 sowie EGFR-Mutation L858R zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. Dagegen zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed zeigt sich in Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie für die Endpunkte Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wert mit dem Ausgangswert. Wenn sich daraus eine klinisch relevante Verbesserung (mindestens 10 Punkte) gegenüber dem Ausgangswert ergibt, wird der Patient als Responder gewertet. Dadurch muss ein Patient eine dauerhafte Verbesserung erreichen, die im Mittel über der Grenze für klinisch relevante Verbesserungen liegt (Abbildung 1). Daher geht die Dauer der Verbesserung im Verhältnis zur Beobachtungsdauer bei den Responder-Analysen ein.</p>	<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich bei den Endpunkten Schmerzen und Obstipation, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere) und periphere Neuropathie.</p> <p>Wenngleich es sich bei Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schmerzen oder Fatigue um relevante Symptome der Erkrankung handelt, werden die mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobenen Symptome in Bezug auf deren Schweregrad in der Lux-Lung 3 Studie als nicht-schwerwiegend eingestuft. Dem liegt zugrunde, dass die Ausgangswerte der Patienten auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hinweisen, z.B. liegt der mittlere Ausgangswert für die Dyspnoe auf einer Skala von 0 bis 100 in den beiden Behandlungsgruppen bei 22,1 bzw. 24,9 (EORTC QLQ-LC13) und 27,1 bzw. 25,5 (EORTC QLQ-C30). Auch unter Berücksichtigung einer Zunahme des Wertes um 10 Punkte im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert, entsprechend dem klinisch relevanten minimalen Unterschied (minimal important difference; MID), lässt dies nicht darauf schließen, dass es sich bei den Symptomen in Bezug auf den Schweregrad um per se schwerwiegende Symptome handelt. Weitere Informationen, die eine Beurteilung des Schweregrades der Symptome erlauben würden, liegen nicht vor.</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich aus den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Anbetracht der einzelnen Endpunkte sowohl Vorteile als auch Nachteile für</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<div data-bbox="293 544 1176 1209"> <h3 style="background-color: #003366; color: white; padding: 5px;">Schematische Darstellung Responderanalyse</h3> <p>The graph illustrates the EORTC Score over four visits. The y-axis represents the EORTC Score, and the x-axis represents the visits (1, 2, 3, 4). A solid blue line shows the individual patient's score, which starts at a baseline (Ausgangswert), rises at visit 1, dips at visit 2, rises again at visit 3, and ends at visit 4. A dashed blue line represents the average score over the entire observation period. A green arrow points to the end of the solid line at visit 4, with the text '+10 Pkt.?' indicating a potential gain of 10 points compared to the baseline.</p> <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> — EORTC Score bei <u>Studieneinschluß</u> - - - Durchschnitt des <u>EORTC Scores</u> über die gesamte Beobachtungsdauer — Verlauf der <u>EORTC Scores</u> über die Arztbesuche </div> <p>Abbildung 1: Schematische Darstellung der Responderanalysen</p> <p>Fazit</p> <p>BI vertritt weiterhin die Position, dass in den LUX-Lung 3 und 6 Studie ein Zusatznutzen auch anhand der signifikanten und klinisch</p>	<p>Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed sowie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Vorteile in Relation zu den Nachteilen überwiegen.</p> <p>Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p><u>zur Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität wurde in der Lux-Lung 3-Studie anhand der Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).</p> <p>Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Bei allen weiteren Endpunkten, die im EORTC QLQ-C30 die Lebensqualität abbilden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Die Subgruppenanalysen zeigen keine relevanten Effektmodifikationen auf. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	relevante Verbesserungen der Symptome und Lebensqualität gezeigt wurde.	offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.
	<p>8. <u>Gute Verträglichkeit von Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie</u></p> <p>Wie bereits in der Stellungnahme zur ersten Nutzenbewertung von Afatinib (Boehringer Ingelheim, 2014a) stimmt BI der Beurteilung der Nebenwirkungen durch das IQWiG nur teilweise zu. Durch die unterschiedlichen Beobachtungs- und Behandlungszeiten entstehen Verzerrungen zuungunsten von Afatinib. Daher ist BI mit dem IQWiG einer Meinung, dass nur eingeschränkt Aussagen über die Verträglichkeit getroffen werden können, wenn sich aus relativen Risiken, die aus naiven Häufigkeiten geschätzt werden, ein Nachteil von Afatinib ergibt. Ein Effekt aufgrund der längeren Beobachtungszeit kann dann nur schwer von einem negativen Effekt von Afatinib unterschieden werden. Allerdings lassen sich Abschätzungen über die Verträglichkeit treffen, wenn ähnliche Häufigkeiten von Nebenwirkungen unter Afatinib und der ZVT beobachtet werden bzw. sogar ein Vorteil von Afatinib festgestellt wird. In dieser Situation kann von einer mindestens gleichwertigen oder besseren Verträglichkeit von Afatinib ausgegangen werden. BI ist zusätzlich der Meinung, dass anhand der relativen Risiken bei signifikanten Effekten zugunsten von</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Bewertung der Nebenwirkungen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed anhand der in der Lux-Lung 3-Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wird durch die deutlich unterschiedliche Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen erschwert.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer in der Afatinib-Behandlungsgruppe betrug 336 Tage gegenüber 105 Tagen in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast dreimal längere Beobachtungszeit in der in der Afatinib- Behandlungsgruppe im Vergleich zur Cisplatin + Pemetrexed- Behandlungsgruppe. Die vorliegende Auswertung anhand des Inzidenzdichteverhältnisses, mit der prinzipiell unterschiedliche Beobachtungszeiten berücksichtigt werden können, werden im vorliegenden Fall als nicht angemessen eingeschätzt. Auch Überlebenszeitanalysen, die in der Regel eine adäquate Analyseverfahren</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Afatinib durch die Verzerrungen zum Nachteil von Afatinib auch eine Quantifizierung des Zusatznutzens vorgenommen werden kann.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist besonders hervorzuheben, dass die zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Ereignisse (UE) und die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-[Common Terminology Criteria for Adverse Events]-Grad ≥ 3) in der Studie LUX-Lung 6 im Afatinib-Arm signifikant geringer waren. Auch in der Studie LUX-Lung 3 waren bei schweren UE, schwerwiegenden UE und zum Therapieabbruch führenden UE ähnliche Häufigkeiten und keine signifikanten Nachteile von Afatinib vorhanden.</p> <p>In der LUX-Lung 3 Studie wurden bei 7,9% vs. 11,7% (Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed) und in der LUX-Lung 6 Studie bei 5,9% vs. 39,8% (Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin) der Patienten medikationsbedingte Therapieabbrüche trotz der unterschiedlichen Beobachtungsdauer berichtet. Voraussetzung für diese geringe Rate an Therapieabbrüchen unter Afatinib ist ein patientenindividuelles, gutes Nebenwirkungsmanagement insbesondere der TKI-typischen Nebenwirkungen wie Diarrhö, Hautausschlag/Akne und Nagelveränderungen. (Einzelheiten zur Dosisanpassung können der Fachinformation entnommen werden) (Boehringer Ingelheim, 2013).</p> <p>Eine wichtige Voraussetzung für ein Nebenwirkungsmanagement durch Dosisanpassung ist, dass hierdurch nicht die Wirksamkeit des Medikaments verändert wird. Hierzu konnten pharmakokinetische</p>	<p>bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten darstellt, werden im vorliegenden Fall als schwer interpretierbar eingeschätzt. Die vorliegende Bewertung basiert daher lediglich auf dem Vergleich der naiven Proportionen (Anteil der Patienten mit Ereignis).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) betrug 31,0 % in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 22,5 % in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug 62,4 % in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 56,8 % in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Die Therapie wurde bei 16,2 % der Patienten in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 15,3 % der Patienten in der Cisplatin + Pemetrexed -Behandlungsgruppe aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der deutlich längeren Beobachtungsdauer von Afatinib und des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials ergeben sich auf Basis der naiven Proportionen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich somit im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analysen der LUX-Lung 3 Studie zeigen, dass durch eine Dosismodifikation, die sich an der individuellen Tolerabilität der Patienten orientiert, vergleichbare Plasmaspiegel von Afatinib erreicht werden (Sequist et al., 2013). Somit ist von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Afatinib bei patientenindividueller Dosierung auszugehen.</p> <p>Fazit</p> <p>In der Gesamtschau der berichteten Nebenwirkungen ergeben sich somit trotz möglicher Verzerrungen keine Hinweise für einen geringeren Nutzen von Afatinib in der LUX-Lung 3 Studie sowie in der LUX-Lung 6 Studie sogar ein Vorteil von Afatinib (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.5 - 4.3.1.3.1.10 von Modul 4A, Boehringer Ingelheim 2015a). Damit ist aus Sicht von BI ein Vorteil von Afatinib bei der Verträglichkeit im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin nachgewiesen und gegenüber Cisplatin+Pemetrexed ein Zusatznutzen wahrscheinlich.</p>	
	<p>Weitere Aspekte</p> <p>Die vom G-BA vorgenommenen Änderungen/Ergänzungen der ZVT sind aus Sicht von BI nicht sachgerecht</p> <p>BI möchte weiterhin deutlich machen, dass es bei den vom G-BA am 08.05.2014 festgelegten Alternativen für die ZVT für Afatinib (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014c) bleiben muss, weil sie den</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zVT</u></p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl nicht-vorbehandelte als auch</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anforderungen nach § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung des G-BA entsprechen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).</p> <p>Die vom G-BA im Beratungsgespräch vom 07.11.2014 festgelegten Alternativen für die ZVT entsprechen nach Auffassung von BI diesen Vorgaben nicht. Die von BI bereits im Antwortschreiben zur Niederschrift des Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2014-B-076) erläuterten Gründe treffen unverändert zu (Boehringer Ingelheim, 2014b).</p> <p>Insbesondere soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass Kombinationstherapien mit Carboplatin als ZVT-Alternative nicht in Betracht kommen. Die gemäß § 6 Abs. 3 VerfO G-BA grundsätzlich erforderliche Zulassung im Anwendungsgebiet von Afatinib ist nicht vorhanden.</p> <p>Eine hinreichende Begründung für eine ausnahmsweise Abweichung liegt nicht vor. In § 6 Abs. 3 S. 2 VerfO G-BA sind die vorrangig zu berücksichtigenden objektiven Kriterien zur ZVT-Bestimmung genannt. Eine Ausnahme des Erfordernisses einer Zulassung gem. Nr. 1 muss mindestens einem vergleichbar hohen Standard genügen, sonst wäre das festgelegte Regel-Ausnahme-Verhältnis von vorneherein regelungsentleert. BI hat bereits dargelegt, weshalb dieser Standard mit den angeführten Daten nicht erreicht ist.</p> <p>Es sei hinzugefügt, dass die Verschreibbarkeit zu Lasten der GKV als solche keine Ausnahme begründen kann. Der Verweis gemäß §</p>	<p>vorbehandelte Patienten, was angesichts definierter Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zählt eine Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib oder Erlotinib nach den vorliegenden Leitlinien und Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten zum Therapiestandard. Daneben kommt für Patienten mit NSCLC in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand grundsätzlich eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie in Betracht, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet; teils wird die Platin-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6 Abs. 3 S. 1 VerfO G-BA gibt den Rahmen vor, begründet aber nicht als solche die Zweckmäßigkeit. Andernfalls wären die Spezialregelungen in S. 2 systematisch fragwürdig und verfehlten ihren ausdrücklichen Sinn und Zweck, nämlich die vorrangig heranzuziehenden Kriterien zu definieren.</p> <p>Beschreibung der abzulehnenden Änderungen der ZVT durch den G-BA:</p> <p>1) <u>Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 und 1 wurde zusätzlich Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie durch den G-BA als weitere ZVT bestimmt. - In Ergänzung zu einer Monotherapie mit Erlotinib, Gefitinib oder Gemcitabin wurde für Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 mehrere ZVT festgelegt: Alle Cis- oder Carboplatin-basierten Kombinationen mit einem Drittgenerationszytostatikum sowie eine Vinorelbin Monotherapie. 	<p>basierte Kombinationschemotherapie auch bei ECOG-PS 2 als Option empfohlen, teils werden diesbezüglich keine Aussagen getroffen. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse, die explizit dieser Fragestellung nachgeht, spricht für diese Therapieoption auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 (Mörth C, Valachis A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. Lung Cancer 2014; 84 (3): 209-14.). Insbesondere für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.</p> <p>Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie, die aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und zuvor noch nicht mit einem EGFR-TKI behandelt worden sind, wird, bei limitierter Evidenz aus klinischen Studien für diese Therapiesituation, eine Behandlung mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib oder Erlotinib in den Leitlinien einhellig empfohlen. Dabei geht aus den Leitlinienempfehlungen keine Präferenz für einen der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren hervor.</p> <p>Eine weitere Chemotherapie, nach einer Platin-basierten Chemotherapie in der Vortherapie, wird in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2) <u>Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Bezeichnung der Subgruppe wurde von „mit einer oder mehreren Chemotherapien(n) vorbehandelte Patienten“ in „Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie“ geändert. Es wird eine Einschränkung auf Erst- und Zweitlinien-Patienten durch den G-BA vorgenommen. - Zusätzlich zu Erlotinib und Gefitinib empfiehlt der G-BA eine Monotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed in dieser Patientengruppe. <p>Die Kosten für die Prämedikationen sind von BI entsprechend den jeweils gültigen Fachinformationen dargestellt</p> <p>Bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, weist das Institut daraufhin, dass die Aufführung der Kosten für die Paclitaxel Prämedikation mit Cimetidin oder Ranitidin vom Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib aus dem Jahr 2014 abweichen. Des Weiteren kam das Institut zu dem Schluss, dass die erforderliche Wirkstoffstärke pro Tablette für Dexamethason als Prämedikation von Pemetrexed nicht berücksichtigt sei (IQWiG, 2015a).</p>	<p>Kriterien und der Tumorhistologie, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.</p> <p>Eine Überlegen- oder Unterlegenheit im therapeutischen Nutzen der Tyrosinkinase-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht festzustellen, weshalb diese Therapieoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen erachtet werden.</p> <p>Da Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Regel einen negativen Status für die Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) aufweisen, kommt eine auf das ALK-positive NSCLC gerichtete Therapie nicht in Betracht.</p> <p>Mit Nivolumab und Nintedanib stehen weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p> <p><u>zu den Therapiekosten:</u></p> <p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<p>Die Fachinformation zu Paclitaxel sieht <i>Cimetidin oder Ranitidin</i> als Behandlungsalternativen der Prämedikation vor (Haemato Pharm AG, 2013). Dementsprechend sind die hierfür anfallenden Kosten im Kapitel der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen darzustellen und wurden auch von BI als Therapiealternativen (Cimetidin <u>oder</u> Ranitidin) berücksichtigt. Im G-BA Beschluss zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib aus dem Jahr 2014 wurde Ranitidin bereits als Prämedikation von Paclitaxel unter den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt (G-BA, 2014c).</p> <p>Die Fachinformation von Pemetrexed empfiehlt <i>zweimal täglich 4mg Dexamethason</i> zur Prämedikation (Eli Lilly Nederland B.V., 2012). Dies wurde von BI unter den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV Leistungen berücksichtigt und als Dexamethason 8 mg/Tag dargestellt. Aus der Fachinformation von Dexamethason geht hervor, dass die „runde, weiße Tablette mit einer beidseitigen Kreuzbruchkerbe“ sich eignet, halbiert bzw. geviertelt zu werden (Acis Arzneimittel GmbH, 2013). Daher hat BI die wirtschaftlichste Dosierung, die in diesem Fall der 8 mg Darreichungsform entspricht, gewählt und diese Kosten entsprechend dargestellt.</p>	Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ²⁰	Kosten pro Leistung ²¹	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
		Cisplatin	<u>Forcierte Diurese:</u> ²² Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag <u>Hydrierung:</u> Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l /Tag	10 x 500 ml: 91,10 € 10 x 1 000 ml: 34,48 € 20 x 500 ml: 43,91 €	9,11 € 10,34 € bis 15,99 €	17 17	154,87 € 175,85 € bis 271,79 €

²⁰ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2015

²¹ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

²² Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<p>Die Ergebnisse der Patientenpräferenz-Studie unterstützen die Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte bei der Saldierung des Zusatznutzen</p> <p>Das Ziel der Patientenpräferenz-Studie von Mühlbacher und Bethge mit 211 NSCLC-Patienten war die Ermittlung einer Rangfolge patientenrelevanter Therapieeigenschaften. Hiernach sind für die Patienten die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors und die Symptomkontrolle die bedeutendsten Kriterien bei der Wahl zwischen Therapiealternativen (Mühlbacher und Bethge, 2014). Diese Studie orientiert sich ausdrücklich an den methodischen Guidelines für Studien zur Präferenzmessung (Bridges et al., 2011; Mühlbacher, A. C., 2015).</p> <p>Die Auswahl der in der Patientenpräferenzstudie untersuchten Attribute basierte auf einer systematischen Literaturrecherche zur Dokumentation des klinischen Entscheidungsmodells. Zum Zeitpunkt der Initiierung der Patientenpräferenzstudie konnte weder in Studien zu unspezifischen Chemotherapien noch bei zielgerichteten Therapien für NSCLC-Patienten vor Afatinib ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Somit wurde im Rahmen der Präferenzstudie Endpunkte</p>	Paclitaxel	<u>Prämedikation:</u> ²³ Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v. Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	100 x 4 mg: 72,04 € 100 x 20 mg: 60,65 € 5 x 50 mg: 13,06 €	7,20 € 1,52 € 2,61 €	17 17 17	122,47 € 25,78 € 44,40 €

²³ Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<p>berücksichtigt, die bis dato in klinischen Studien messbar waren. Eine Darstellung eines (unrealistischen) Überlebensvorteils hätte zu ungewünschten Verzerrungen des Ergebnisses führen können.</p> <p>Da das Gesamtüberleben unbestreitbar wichtig für Patienten ist, war das Ziel der Patientenpräferenzstudie vorrangig die Beantwortung der Frage, welche Attribute, unabhängig vom Gesamtüberleben, für den Patienten relevant sind bzw. wie der Trade-off zwischen PFS, Symptomen und Nebenwirkungen ist.¹⁹ Zudem sei kurz darauf hingewiesen, dass dominante Attribute die Ergebnisse einer Präferenzmessung in Frage stellen können (Heuristiken im Antwortverhalten der Respondenten).</p> <p>Das IQWiG führt in seinem aktuellen Methodenpapier 4.2 auf: „Im Idealfall basieren Entscheidungen außer auf der Evidenz auch auf dem klinischen Zustand und den Umständen, in denen sich eine Person befindet, und auf ihren Präferenzen und Handlungen“ (IQWiG, 2015b). Genau dies wurde mit Hilfe der Patientenpräferenz-Studie unter Anwendung der Methode eines Discrete Choice Experiments, welches vom IQWiG anerkannt ist (IQWiG, 2014), untersucht.</p>	Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u> ²⁴ Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral Folsäure 350 - 1 000 µg/Tag, oral Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m.	100 x 4 mg: 72,04 € 250 x 400 µg: 9,95 € 60 x 1 000 µg: 19,90 € 10 x 1000 µg: ²⁵ 6,71 €	4,32 € 0,04 € bis 0,33 € 0,67 €	17 365 6	73,48 € 14,53 € bis 121,06 € 4,02 €

¹⁹ Die Studie von Mühlbacher und Bethge widerlegte die Nullhypothese, dass die unerwünschten Effekte eine vergleichbare Relevanz wie tumorassoziierte Symptome oder PFS haben. Obwohl die Forschungsfrage in beiden Studien OS nicht berücksichtigte, ist von einer Umkehr der Ränge nicht auszugehen.

²⁴ Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 11/2012)

²⁵ Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionslsg.: 7,40 € (Stand: 01.10.2015)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mittels der Patientenpräferenz-Studie wurden somit wesentliche patientenrelevante Entscheidungskriterien zur Auswahl einer Therapie identifiziert. Auf Basis der Ergebnisse kann schließlich eine Gewichtung verschiedener Endpunkte bei der Saldierung des Zusatznutzens über mehrere Endpunkte spezifisch erfolgen. Aus diesem Grund ist BI der Ansicht, dass die Patientenpräferenz-Studie und die damit verbundene Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.</p> <p>Die Verzögerung des Krankheitsfortschreitens (PFS) ist ein patientenrelevanter Endpunkt</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizotinib und Pertuzumab dokumentierte der G-BA zum Endpunkt PFS, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz unterschiedliche Auffassungen innerhalb des Ausschusses bestehen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b). So berücksichtigte der G-BA im Gegensatz zum IQWiG beispielsweise bei der Nutzenbewertung von Vismodegib die vom Patient individuell empfundene Reduzierung der Symptombelastung durch das Tumoransprechen als Grundlage für die Anerkennung einer Patientenrelevanz des Endpunktes ORR (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).</p> <p>Aus Sicht von BI ist eine Ablehnung des Endpunktes PFS weiterhin nicht angemessen. Wie bereits in der BI Stellungnahme zur</p>	<p><u>zum Progressionsfreies Überleben:</u></p> <p>Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich in der Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppe für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen.</p> <p>Für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,26, KI: 0,17; 0,42, p < 0,001). Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R sowie Patienten mit anderen EGFR-Mutationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed festgestellt werden.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie direkt erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erstbewertung von Afatinib und BI Stellungnahme zur Bewertung von Nintedanib aufgeführt ist die objektive Erhebung und Bewertung von PFS von hoher Relevanz für die Nutzenbewertung und je nach Indikation, Krankheitsschwere und Therapiesituation unter Berücksichtigung einer Beeinträchtigung der QoL sowie Symptomatik zu bewerten. Dies wird gestützt durch die World Health Organization (WHO), die die Krankheitsprogression als eines von vier Kriterien ansieht, um die Veränderung eines Tumorleidens zu beschreiben (Miller et al., 1981).</p>	

Literaturverzeichnis

- [1] acis Arzneimittel GmbH. 2013. Fachinformation Dexamethason acis® Tabletten 4mg/8mg. Stand: Mai 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013. Fachinformation Giotrif® 40 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: September 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [3] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014a. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG zu Afatinib.
- [4] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2014b. Antwortschreiben zur Niederschrift des Beratungsgespräches gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-076. Afatinib zur Behandlung des Lungenkarzinoms.
- [5] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2015a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Afatinib (Giotrif®).
- [6] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015b. Weitere Analysen der LUX-Lung 3 Studie (Seltene Mutationen). (Data on file) 31.08.2015.
- [7] Bridges, J. F., Hauber, A. B., Marshall, D., et al. 2011. Conjoint analysis applications in health--a checklist: a report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value Health*, 14(4), 403-13.
- [8] Degner, L. F. & Sloan, J. A. 1995. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 10423-31.
- [9] Eli Lilly Nederland B. V. 2012. Fachinformation Alimta® Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand: November 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [10] European Medicines Agency. 2013. CHMP assessment report/EPAR: Giotrif (Procedure No. EMEA/H/C/002280). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [11] European Medicines Agency 2015. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Afatinib.
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1828/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 19. November 2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf [Aufgerufen am 01.09.2015].

- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1922/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014c. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf? [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-076. Afatinib zur Behandlung des Lungenkarzinoms.
- [18] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2, e1-164.
- [19] Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., et al. 2015. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: April 2015. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [20] Haemato Pharm AG. 2013. Fachinformation Paclitaxel HAEMATO 6mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [21] I. M. S. Health 2015. Additonal Information on IMS® Oncology Analyzer. (Data on file)
- [22] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013. IQWiG-Bericht – Nr. 165 - Afibercept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
- [23] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2014. Wahlbasierte Conjoint-Analyse - Pilotprojekt zur Identifikation, Gewichtung und Priorisierung multipler Attribute in der Indikation Hepatitis C. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/GA10-03_Arbeitspapier_Version_1-1_Conjoint-Analyse-Pilotprojekt.pdf [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [24] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2015a. IQWiG-Bericht – Nr. 318 - Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
- [25] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015b. Allgemeine Methoden Version 4.2. Stand: 22.04.2015. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Aufgerufen am 01.09.2015].
- [26] Krech, R. L., Davis, J., Walsch, D., et al. 1992. Symptoms of lung cancer. *Palliative Medicine*, 6309-315.
- [27] Lee, C., Davis, L., Wu, Y. L., et al. The impact on overall survival of first-line gefitinib and erlotinib and of clinical factors in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor mutations based on meta-analysis of 1231 patients enrolled in 6 major randomized trials. ASCO Annual Meeting, 29. Mai-02. Juni, Chicago, USA, 2015.
- [28] McCannon, J. & Temel, J. 2012. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol*, 101-9.
- [29] Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M., et al. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47207-14.

- [30] Mühlbacher, A. C. & Bethge, S. 2014. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*, DOI 10.1007/s10198-014-0622-4.
- [31] Mühlbacher, A. C. 2015. Patient-centric HTA: different strokes for different folks. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 15(4), 591-7.
- [32] Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., et al. 2013. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*, 313327-3334.
- [33] Yang, J. C., Sequist, L. V., Geater, S. L., et al. 2015. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*, 16(7), 830-8.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	7. September 2015
Stellungnahme zu	Afatinib, Nr. 318, A15-17, Version 1.0, 13. August 2015
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Bronchialkarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen: Etwa 35.000 Männer und 17.000 Frauen erkrankten im Jahr 2010 in Deutschland an dieser Erkrankung, etwa 29.000 Männer und 13.000 Frauen verstarben daran. Der Tumor ist bei Männern (25 %) die häufigste und bei Frauen (14 %) die zweithäufigste Ursache eines krebssbedingten Todes in Deutschland (1).</p> <p>Die Prognose für Lungentumore ist ungünstig: In Deutschland liegt das Fünf-Jahres-Überleben für Männer bei 14 % und für Frauen bei 19 %. Das mittlere Erkrankungsalter entspricht mit 70 Jahren für Männer und 68 Jahren für Frauen in etwa dem Alter für Krebserkrankungen insgesamt (2). Die Stadienverteilung ist bei Männern und Frauen vergleichbar und durch einen hohen Anteil an T4-Stadien (ca. 40 %) gekennzeichnet (1).</p> <p>Bei 80 % bis 85 % der Patienten liegt ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) vor, wobei nur eine Minderheit (ca. 15–20 %) eine potenziell kurative Therapie erhalten kann. Die Behandlung inoperabel fortgeschrittener und metastasierter NSCLC erfolgt in palliativer Intention und hat eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduktion von tumorassoziierten Symptomen zum Ziel.</p> <p>Standardtherapie für Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand mit NSCLC ohne Mutation des EGF-Rezeptors (EGFR) und ohne Mutation des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-Gens ist eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (3). Bei NSCLC und EGFR-Mutationen (ca. 10–15 % der Patienten) kann eine Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wie Gefitinib oder Erlotinib im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie höhere</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ansprechraten sowie ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) (4) bewirken und wird daher in der Erstlinientherapie eingesetzt.</p> <p>Als Zweitlinientherapie wird bei NSCLC und nicht mutiertem EGFR eine Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed empfohlen, bei TKI-vorbehandelten Patienten mit mutiertem EGFR eine platinbasierte Chemotherapie (3).</p> <p>Bei diesem Bewertungsverfahren handelt es sich um eine Zweitbewertung nach Ablauf der Befristung des ersten Bewertungsverfahrens 2014 (5). Für diese Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Ergebnisse aus einem neuen Datenschnitt vor.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zVT</u></p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten, was angesichts definierter Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zählt eine Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib oder Erlotinib nach den vorliegenden Leitlinien und Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten zum Therapiestandard. Daneben kommt für Patienten mit NSCLC in</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table border="1" data-bbox="336 539 1182 1013"> <thead> <tr> <th data-bbox="336 539 430 587">Fragestellung</th> <th data-bbox="430 539 761 587">Teilpopulation^a</th> <th data-bbox="761 539 1182 587">Zweckmäßige Vergleichstherapie^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="336 587 430 938">1</td> <td data-bbox="430 587 761 938"> nicht vorbehandelte Patienten oder nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0,1 oder 2 nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 </td> <td data-bbox="761 587 1182 938"> Gefitinib oder Erlotinib^c oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin </td> </tr> <tr> <td data-bbox="336 938 430 1013">2</td> <td data-bbox="430 938 761 1013">Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie</td> <td data-bbox="761 938 1182 1013">Gefitinib oder Erlotinib oder Docetaxel oder Pemetrexed</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="336 1013 1182 1077">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 data-bbox="336 1077 1182 1141">b: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p data-bbox="336 1141 1182 1173">c: Gefitinib oder Erlotinib sind als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientengruppe anzusehen, unabhängig vom ECOG-PS.</p> <p data-bbox="336 1173 1182 1236">ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p> <p data-bbox="324 1260 1187 1396">Die AkdÄ stimmt der ZVT nicht zu. In dieser Indikation werden in den entsprechenden Leitlinien EGFR-TKI (Gefitinib, Erlotinib) als erste Wahl empfohlen (3;6). Ein Vergleich mit Chemotherapie ist nicht mehr zeitgemäß.</p>	Fragestellung	Teilpopulation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	1	nicht vorbehandelte Patienten oder nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0,1 oder 2 nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib ^c oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	2	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	Gefitinib oder Erlotinib oder Docetaxel oder Pemetrexed	<p>Abhängigkeit vom Allgemeinzustand grundsätzlich eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie in Betracht, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet; teils wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei ECOG-PS 2 als Option empfohlen, teils werden diesbezüglich keine Aussagen getroffen. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse, die explizit dieser Fragestellung nachgeht, spricht für diese Therapieoption auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 (Mörth C, Valachis A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line</p>
Fragestellung	Teilpopulation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b									
1	nicht vorbehandelte Patienten oder nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0,1 oder 2 nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2	Gefitinib oder Erlotinib ^c oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin									
2	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	Gefitinib oder Erlotinib oder Docetaxel oder Pemetrexed									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. Lung Cancer 2014; 84 (3): 209-14.). Insbesondere für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.</p> <p>Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie, die aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und zuvor noch nicht mit einem EGFR-TKI behandelt worden sind, wird, bei limitierter Evidenz aus klinischen Studien für diese Therapiesituation, eine Behandlung mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib oder Erlotinib in den Leitlinien einhellig empfohlen. Dabei geht aus den Leitlinienempfehlungen keine Präferenz für einen der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren hervor.</p> <p>Eine weitere Chemotherapie, nach einer Platin-basierten Chemotherapie in der Vortherapie, wird in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.</p> <p>Eine Überlegen- oder Unterlegenheit im therapeutischen Nutzen der Tyrosinkinase-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht festzustellen, weshalb diese Therapieoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen erachtet werden.</p> <p>Da Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Regel einen negativen Status für die Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) aufweisen, kommt eine auf das ALK-positive NSCLC gerichtete Therapie nicht in Betracht.</p> <p>Mit Nivolumab und Nintedanib stehen weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p>
IQWiG Dossier- bewertung, S. 7	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Es wurde nur die für die Zulassung relevante Studie LUX-LUNG 3 (7;8) eingeschlossen. Es handelt sich hierbei um eine noch nicht abgeschlossene, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB oder IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Der aktive Komparator war eine Chemotherapie mit Cisplatin plus Pemetrexed.</p> <p>Es wurden nur Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 (d. h. Allgemeinstatus 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich) in die Studie eingeschlossen. Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC liegt jedoch nicht selten ein ECOG-Status von 2 (d. h. gehfähig, aber keine Arbeiten möglich) oder höher vor. Es handelt sich hier um eine Selektion von Patienten mit überdurchschnittlicher Fitness und besserer Prognose.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden dritten Datenschnitt wird durch den Therapiewechsel (crossing-over) von Patienten aus dem Cisplatin-plus-Pemetrexed-Arm in den Afatinib-Arm erhöht.</p> <p>Durch Einschluss der Studie LUX-LUNG 3 in die frühe Nutzenbewertung sind nur Daten zur Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 der Fragestellung 1 verfügbar.</p>	<p><u>Begründung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 3 vor und zieht zudem die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 heran, die als unterstützende Ergebnisse angegeben werden. Bei der Studie Lux-Lung 3 handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed behandelt worden waren. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed).</p> <p>Bei der Studie Lux-Lung 6 handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination Gemcitabin behandelt worden waren. Diese Studie wurde jedoch ausschließlich in Asien (China, Südkorea, Thailand) durchgeführt. Zudem wurden die Patienten in der Vergleichsgruppe mit Gemcitabin (in der Kombination mit Cisplatin) in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche behandelt, was laut Fachinformation nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin entspricht, die 1250 mg/m² Körperoberfläche für die kombinierte Therapie mit Cisplatin beträgt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine geeigneten Analysen zum Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 auf zulassungskonform behandelte</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten vorgelegt. Deshalb wird die Studie Lux-Lung 6, wie bereits auch in der Dossierbewertung des IQWiG, in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert somit auf den Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3. In diese randomisierte, kontrollierte, offene Studie wurden erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge (Stadium IIIB oder IV) mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn eingeschlossen, die zuvor noch keinen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten hatten (EGFR-TKI-naive Patienten) und die nicht mit einer Chemotherapie in Bezug auf die rezidierte und/oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt waren. Insgesamt wurden 345 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt auf eine Behandlung mit Afatinib (N = 230) oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (N = 115).</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ethnie (asiatisch, nicht-asiatisch) und nach EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R oder andere Mutationen). Die Studie wurde multizentrisch an 133 Zentren in Asien, Australien, Europa und Nord- und Südamerika im Zeitraum August 2009 bis heute (noch nicht abgeschlossen) durchgeführt. Die Behandlung mit Afatinib erfolgte bis zur Krankheitsprogression, einer Unverträglichkeit der Therapie oder einem Therapieabbruch durch den behandelten Arzt oder den Patienten. Nach Beendigung der Behandlung mit Afatinib konnten die Patienten zu einer geeigneten Folgetherapie wechseln, nach Möglichkeit zu</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer Chemotherapie. Die Vergleichstherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed wurde über maximal 6 Zyklen zu je 21 Tagen angewandt oder konnte bei Krankheitsprogression, Unverträglichkeit, nicht akzeptablen Nebenwirkungen oder auf Wunsch des Patienten oder des Arztes vorzeitig abgebrochen werden. Im Anschluss konnten die Patienten eine geeignete Folgetherapie erhalten, nach Möglichkeit eine Monochemotherapie oder einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, einschließlich Afatinib. Im Ergebnis betrug die mediane Dauer der Behandlung mit Afatinib 336 Tage und war somit deutlich länger als die Dauer der Behandlung mit Cisplatin+Pemetrexed, die im Median 105 Tage durchgeführt wurde.</p> <p>Zu der Lux-Lung 3-Studie wurden Analysen zu 3 Datenschnitten vorgelegt. Der 1. Datenschnitt vom 09.02.2012 umfasst die finale confirmatorische Analyse des primären Endpunkts PFS und eine Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Der 2. Datenschnitt vom 21.01.2013 wurde auf Veranlassung der Zulassungsbehörden für eine weitere Interimsanalyse zum Gesamtüberleben durchgeführt. Auf diesen beiden Datenschnitten basiert die erste Nutzenbewertung zu Afatinib in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, über die der G-BA am 08.05.2014 beschlossen hat. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 15.05.2015 befristet. Für die vorliegende Bewertung liegen nun auch die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013 vor, der die finale Analyse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben umfasst. Im Vergleich zur Datengrundlage der ersten Nutzenbewertung zu Afatinib liegen mit dem</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		3. Datenschnitt neue Ergebnisse vor. Der 3. Datenschnitt wird in der vorliegenden Bewertung primär herangezogen, da dieser einen längeren Zeitraum als der 1. oder 2. Datenschnitt abbildet und insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben deutlich mehr Ereignisse umfasst. Zudem handelt es sich bei dem 3. Datenschnitt um die prospektiv geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben.
Dossier pU, Modul 4A, S. 126	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Folgende Endpunkte waren in der Studie LUX-LUNG 3 definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben • sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Nebenwirkungen <p>Das IQWiG hat die im Folgenden erwähnten Endpunkte als patientenrelevant definiert und in die Bewertung eingeschlossen. Die AkdÄ stimmt der Auswahl der Endpunkte durch das IQWiG zu.</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Afatinib zeigte keinen Vorteil bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Gesamtüberleben gegenüber Cisplatin plus Pemetrexed im dritten Datenschnitt in der Gesamtpopulation</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Für die Gesamtpopulation der Lux-Lung 3-Studie zeigt sich bei keinem der 3 Datenschnitte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. In der Analyse der Subgruppen zeigt sich jedoch zu allen 3 Datenschnitten ein Beleg für eine Effektmodifikation in Abhängigkeit davon, welcher EGFR-Mutationsstatus vorliegt: „Del19“, „L858R“ oder „andere EGFR-Mutationen“. Daher werden für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen.</p> <p>Für die Bewertung des Endpunktes Gesamtüberlebens werden primär die Ergebnisse des 3. Datenschnitts herangezogen, da dieser im Vergleich zum 2. Datenschnitt einen längeren Zeitraum umfasst, durch die größere</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 28, 37	<p>(medianes Gesamtüberleben: 28,2 Monate Afatinib vs. 28,2 Monate Cisplatin plus Pemetrexed; Hazard Ratio (HR) 0,88; p = 0,385).</p> <p>In den Subgruppenanalysen zeigte sich jedoch für Patienten mit der EGFR-Mutation Del19 ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben (medianes Gesamtüberleben: 33,3 Monate Afatinib vs. 21,1 Monate Cisplatin plus Pemetrexed; HR 0,54; p = 0,002).</p> <p>Für Patienten mit der EGFR-Mutation L858R zeigte sich kein Überlebensvorteil für Afatinib, sondern eher ein Trend zu schlechterem Überleben als im Chemotherapie-Arm (medianes Gesamtüberleben: 27,6 Monate Afatinib vs. 40,3 Monate Cisplatin plus Pemetrexed; HR 1,30; p = 0,292).</p> <p>Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigte sich ein Trend zu einem Überlebensvorteil für Cisplatin plus Pemetrexed (medianes Gesamtüberleben: 15,4 Monate Afatinib vs. 40,8 Monate Cisplatin plus Pemetrexed; HR 2,42; p = 0,054).</p> <p>Morbidität und HRQoL</p> <p>Es wurden die mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobenen Daten zur Symptomatik und zur Lebensqualität der Patienten berücksichtigt.</p> <p>Dabei zeigte sich für Afatinib ein statistisch signifikanter Vorteil für die Symptome Dyspnoe (nur Patienten mit Del19 oder L858R-</p>	<p>Anzahl an Ereignissen an Aussagekraft gewinnt und die prospektiv geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben darstellt. Unter Berücksichtigung, dass die Ergebnisse des 3. Datenschnitts durch Therapiewechsel bzw. Folgetherapien mit einer höheren Unsicherheit behaftet sind, werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts ergänzend einbezogen.</p> <p>Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Ergebnisse des 3. Datenschnitts eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,54, KI: 0,36; 0,79, p-Wert = 0,002). Die mediane Überlebenszeit lag in der Afatinib-Gruppe bei 33,3 Monaten gegenüber 21,1 Monaten in der Cisplatin + Pemetrexed-Gruppe, womit eine Verlängerung des Überlebens von 12,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse der finalen Analyse zum Gesamtüberleben (3. Datenschnitt) bestätigen die Ergebnisse der Interimsanalyse (2. Datenschnitt) bzw. zeigen eine Zunahme in der Verlängerung des Gesamtüberlebens (2. Datenschnitt: HR: 0,55, 95 % KI: 0,36; 0,85, p = 0,006, medianes Gesamtüberleben: 31,6 versus 21,1 Monate).</p> <p>Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R ist anhand des 3. Datenschnitts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed erkennbar (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292). Auch zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (2. Datenschnitt)</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="163 544 304 676">IQWiG Dossier- bewertung, S. 33</p> <p data-bbox="163 1145 304 1278">Dossier pU, Modul 4A, S. 199–200</p>	<p data-bbox="327 528 1189 727">EGFR-Mutation), Übelkeit und Erbrechen, Husten, Fatigue, Haar- ausfall, Schmerzen (Brust), Schmerzen (nur Patienten < 65 Jahre), Obstipation (nur nicht asiatische Patienten) sowie für den Endpunkt körperliche Funktion, jedoch bei anderen Endpunkten (Diarrhoe, Mundschmerzen, Schluckschmerzen) ein Vorteil für Cisplatin plus Pemetrexed.</p> <p data-bbox="327 799 568 826">Nebenwirkungen</p> <p data-bbox="327 850 1189 946">Die Beurteilung der aufgetretenen Nebenwirkungen wird durch die unterschiedliche Behandlungsdauer in beiden Therapiearmen erschwert, wie im Modul 4A des Dossiers beschrieben:</p> <p data-bbox="327 970 1189 1337">„Bezogen auf das relative Risiko kommt es jedoch zu Verzerrungen aufgrund verschieden langer Behandlungsdauern (und damit auch Beobachtungsdauern) in den Therapie-Armen. Da die Beobach- tungsdauer im Afatinib-Arm bedeutend länger war, sind daher re- relative Risiken basierend auf Häufigkeiten von Patienten mit UE [Un- erwünschten Ereignissen] zuungunsten von Afatinib verzerrt. Da- her wurden für die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien Analysen der Inzidenzdichten (pro Patientenjahr) präspezifiziert, welche die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Armen berücksich- tigen. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde das Verhältnis dieser Inzidenzdichten (IDV) herangezogen.“</p>	<p data-bbox="1211 528 2085 595">ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied erkennen (HR: 1,30, KI: 0,76; 2,23, p = 0,332).</p> <p data-bbox="1211 619 2085 882">Für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigen die Ergebnisse des 3. Datenschnitts keinen statistisch signi- fikanten Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben auf (HR: 2,42, KI: 0,96; 6,11, p-Wert = 0,054). Demgegenüber wies die Inte- rimanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) auf einen sta- tistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hin (HR: 3,08, KI: 1,04; 9,15, p-Wert = 0,034).</p> <p data-bbox="1211 922 1395 949"><u>zur Morbidität</u></p> <p data-bbox="1211 970 1608 997"><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p data-bbox="1211 1005 2085 1169">Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich in der Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppe für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezo- gen.</p> <p data-bbox="1211 1177 2085 1337">Für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Subgrup- penanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib ge- genüber Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,26, KI: 0,17; 0,42, p < 0,001). Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R sowie Patienten mit anderen EGFR-Mutationen konnte kein</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl von Patienten mit UE pro Patientenjahr. In die Analyse geht jeder Patient mit seiner Zeit unter Risiko für das UE ein. Dieser Zeitraum unter Risiko eines einzelnen Patienten beginnt mit der ersten Einnahme der Studienmedikation und endet zum Zeitpunkt des Auftretens des jeweiligen UE bzw. mit dem Ende der Behandlung. Hierdurch wird die individuelle Behandlungsdauer berücksichtigt und daher ist dieses Vorgehen besser geeignet, um die UE in den LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien zu beschreiben. Allerdings können sich auch bei der Berechnung der IDV Verzerrungen ergeben, z. B. durch Zensierungen und durch Verletzung der zugrundeliegenden Annahme konstanter Hazards. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial dieser Analysen als hoch einzustufen.“</p> <p>Das IQWiG teilt diese Auffassung des pU nicht, sondern beurteilt die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Inzidenzdichte zu den Nebenwirkungen als für die Nutzenbewertung nicht adäquat: „Da im vorliegenden Fall die mediane Beobachtungszeit im Afatinib-Arm jedoch drastisch (etwa um den Faktor 3) länger war als im Chemotherapie-Arm, wurde das Inzidenzdichteverhältnis ebenso wie das relative Risiko nicht als adäquate Auswertungsverfahren angesehen.“ Somit sind nur qualitative Aussagen zu dem Endpunkt „Nebenwirkungen“ möglich.</p>	<p>statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed festgestellt werden.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie direkt erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik</i> Die Symptomatik wurde in der Lux-Lung 3-Studie mit den Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 35	Ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der ZVT für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ gilt daher als nicht belegt. Die AkdÄ stimmt dieser Bewertung des IQWiG zu.	<p>In Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed bei den Endpunkten Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Brust), Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen und Haarausfall. Für den Endpunkt Dyspnoe liegt eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus vor: In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 sowie EGFR-Mutation L858R zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. Dagegen zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed zeigt sich in Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie für die Endpunkte Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden.</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich bei den Endpunkten Schmerzen und Obstipation, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere) und periphere Neuropathie.</p> <p>Wenngleich es sich bei Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schmerzen oder Fatigue um relevante Symptome der Erkrankung handelt, werden die mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobenen Symptome in Bezug auf deren Schweregrad in der Lux-Lung 3 Studie als nicht-schwerwiegend eingestuft. Dem liegt zugrunde, dass die Ausgangswerte der Patienten auf eine</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gering ausgeprägte Symptomatik hinweisen, z.B. liegt der mittlere Ausgangswert für die Dyspnoe auf einer Skala von 0 bis 100 in den beiden Behandlungsgruppen bei 22,1 bzw. 24,9 (EORTC QLQ-LC13) und 27,1 bzw. 25,5 (EORTC QLQ-C30). Auch unter Berücksichtigung einer Zunahme des Wertes um 10 Punkte im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert, entsprechend dem klinisch relevanten minimalen Unterschied (<i>minimal important difference; MID</i>), lässt dies nicht darauf schließen, dass es sich bei den Symptomen in Bezug auf den Schweregrad um per se schwerwiegende Symptome handelt. Weitere Informationen, die eine Beurteilung des Schweregrades der Symptome erlauben würden, liegen nicht vor.</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich aus den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Anbetracht der einzelnen Endpunkte sowohl Vorteile als auch Nachteile für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed sowie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Vorteile in Relation zu den Nachteilen überwiegen.</p> <p>Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p><u>zur Lebensqualität</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Lebensqualität wurde in der Lux-Lung 3-Studie anhand der Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).</p> <p>Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Bei allen weiteren Endpunkten, die im EORTC QLQ-C30 die Lebensqualität abbilden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Die Subgruppenanalysen zeigen keine relevanten Effektmodifikationen auf. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Bewertung der Nebenwirkungen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed anhand der in der Lux-Lung 3-Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wird durch die deutlich</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unterschiedliche Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen erschwert.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer in der Afatinib-Behandlungsgruppe betrug 336 Tage gegenüber 105 Tagen in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast dreimal längere Beobachtungszeit in der in der Afatinib- Behandlungsgruppe im Vergleich zur Cisplatin + Pemetrexed- Behandlungsgruppe. Die vorliegende Auswertung anhand des Inzidenzdichteverhältnis, mit der prinzipiell unterschiedliche Beobachtungszeiten berücksichtigt werden können, werden im vorliegenden Fall als nicht angemessen eingeschätzt. Auch Überlebenszeitanalysen, die in der Regel eine adäquate Analyse-methode bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten darstellt, werden im vorliegenden Fall als schwer interpretierbar eingeschätzt. Die vorliegende Bewertung basiert daher lediglich auf dem Vergleich der naiven Proportionen (Anteil der Patienten mit Ereignis).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) betrug 31,0 % in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 22,5 % in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug 62,4 % in der Afatinib-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlungsgruppe und 56,8 % in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Die Therapie wurde bei 16,2 % der Patienten in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 15,3 % der Patienten in der Cisplatin + Pemetrexed -Behandlungsgruppe aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der deutlich längeren Beobachtungsdauer von Afatinib und des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials ergeben sich auf Basis der naiven Proportionen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich somit im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Afatinib muss im Vergleich zu den anderen verfügbaren EGFR-TKI in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht werden. Der vorliegende Vergleich ist daher für die aktuelle klinische Situation nicht aussagekräftig.</p> <p>Es gibt weiterhin mehrere Kritikpunkte an der eingeschlossenen Studie LUX-Lung 3 (z. B. heterogene Studienpopulation, offenes Studiendesign, unterschiedliche Therapiedauer in den Therapiearmen).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen</p> <p><u>zu den nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Aufgrund der relevanten Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben wird</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 54	<p>Die eingereichten Daten zeigen für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin plus Pemetrexed lediglich für eine Subgruppe, nämlich Patienten mit der EGFR-Mutation Del19, einen Zusatznutzen. Aufgrund des nicht adäquaten Komparators Cisplatin plus Pemetrexed sollte jedoch aus Sicht der AkdÄ das Ausmaß des Zusatznutzens für diese Subgruppe nicht als erheblich bewertet werden.</p> <p>Bei den Patienten mit der EGFR-Mutation L858R zeigt sich kein Überlebensvorteil, sondern ein Trend zu einem schlechteren Überleben, welcher nicht durch die Ergebnisse im Bereich Symptome und HRQoL aufgewogen wird.</p> <p>Die AkdÄ folgt deshalb nicht der Empfehlung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib in diesen beiden Subgruppen.</p> <p>Für EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fort-geschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit ECOG-PS 0 oder 1 und einer aktivierenden Del19-EGFR-Mutation besteht aus Sicht der AkdÄ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib.</p> <p>Für Patienten mit L858R-EGFR-Mutation ergibt sich kein Zusatznutzen von Afatinib.</p> <p>Demgegenüber besteht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bei Patienten mit anderen EGFR-Mutationen.</p>	<p>eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib nach EGFR-Mutationsstatus vorgenommen:</p> <p><u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 für die Behandlung mit Afatinib eine Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Cisplatin + Pemetrexed, deren Ausmaß als eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Maßgeblich für diese Bewertung sind die Ergebnisse der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Im Vergleich zur Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) zeigt die finale Analyse eine Zunahme der Verlängerung der Überlebensdauer, die bereits in der Interimsanalyse statistisch signifikant vorlag, jedoch mit Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse behaftet war.</p> <p>Zudem liegen für die Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 überwiegend positive Effekte hinsichtlich einzelner Endpunkte vor, welche die Symptomatik und Lebensqualität abbilden. Diese stützen das Ergebnis der Gesamtbewertung.</p> <p>In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten.</p> <p>Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zu</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 ebenso wie für mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen von Afatinib nicht belegt.	<p>weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, wird für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation Del19 ein erheblicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) festgestellt.</p> <p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens): Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ist insbesondere die Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p><u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed auf. Maßgeblich für die vorliegende Bewertung ist die finale Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt).</p> <p>Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen, dieses</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ergebnis war aufgrund der geringeren Aussagekraft einer Interimsanalyse jedoch mit Unsicherheiten behaftet; zudem war das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe noch nicht erreicht. Durch Hinzunahme der finalen Analyse zum Gesamtüberleben lässt sich nun für den vorliegenden Beschluss mit hinreichender Aussagesicherheit feststellen, dass für diese Patientengruppe kein positiver Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hinsichtlich des Gesamtüberleben vorliegt: medianes Überleben 27,6 Monaten unter Afatinib versus 40,3 Monate unter Cisplatin + Pemetrexed; der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292).</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik, die durch verschiedene Endpunkte aus den verwendeten Krebs- und Lungenkrebs-spezifischen Fragebögen abgebildet wird, weist Afatinib sowohl positive als auch negative Effekte auf, wobei die positiven Effekte die negativen Effekte überwiegen. Daneben zeigen mehrere Endpunkte zur Symptomatik keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Symptome werden hinsichtlich ihres Schweregrades als nicht-schwerwiegende Symptome bewertet. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomatik limitiert.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität liegt ein positiver Effekt von Afatinib vor, der sich in einem von sechs Endpunkten abbildet, mit denen die diversen Aspekte zur Beurteilung der Lebensqualität erhoben</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurden. Bei den Ergebnissen zu den weiteren erhobenen fünf Lebensqualitätsendpunkten zeigt sich jedoch kein positiver Effekt. In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben kein positiver Effekt vorliegt. Bei den weiteren in der Studie erhobenen Endpunkten zeigt sich insgesamt kein eindeutiger Vorteil auf, um trotz der fehlenden Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen feststellen zu können. In der Gesamtbewertung ist daher für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation L858R ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:</u></p> <p>Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) wies auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib hin. Dieses Ergebnis bestätigte sich in den nun primär für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben herangezogenen Ergebnissen der finalen Analyse (3. Datenschnitt) nicht. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. Für den Endpunkt</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gesamtüberleben ist somit weder ein positiver Effekt noch ein eindeutig negativer Effekt anhand der vorliegenden Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ableitbar. Für die Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass es sich um eine kleine Patientengruppe in der Lux-Lung 3-Studie handelt, die verschiedene andere seltene EGFR-Mutationen umfasst und somit in Bezug auf dieses Merkmal heterogen zusammengesetzt ist. Wenngleich die im Dossier vorgelegten zusätzlichen Daten zu dieser Patientengruppe unter Einbeziehung weiterer Afatinib-Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, so stützen diese die auch im Stellungnahmeverfahren zu dem vorliegenden Beschluss vertretene Auffassung, dass unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahl und der heterogenen Zusammensetzung spezifisch für diese Patientengruppe, die lediglich auf Basis der Subgruppenanalysen definiert wurde, weder Nutzen noch Zusatznutzen anhand der vorliegenden Studienergebnisse hinreichend beurteilbar sind.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Argumente und in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten wird für die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>zu den nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</u></p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus der Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 auf Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand von relevanten Studien als nachgewiesen angesehen werden, dass dieser Unterschied im ECOG-Performance-Status keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Afatinib sowie die Effekte von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.</p> <p><u>zu den Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierter Chemotherapie</u></p> <p>Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierter Chemotherapie ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Begründung: Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie Lux-Lung 2 handelt es sich um eine einarmige Studie, die für eine Bewertung des Nutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ folgt in zwei Subgruppen nicht der Empfehlung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt den Zusatznutzen von Afatinib wie folgt festzusetzen:</p> <p>Für EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fort-geschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit ECOG-PS 0 oder 1 und einer aktivierenden Del19-EGFR-Mutation besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib.</p> <p>Für Patienten mit L858R-EGFR-Mutation ist ein Zusatznutzen von Afatinib nicht belegt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen besteht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.</p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 ebenso wie für mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen von Afatinib nicht belegt.</p>	<p>Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:</p> <p>a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierter Chemotherapie</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel oder Pemetrexed

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2007/2008 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). Berlin, 8. Ausgabe 2012.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. Berlin, 9. Ausgabe 2013.
3. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii27-iii39.
4. Lee CK, Brown C, Gralla RJ 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: 595-605.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Afatinib, Nr. 206, A13-41, Version 1.0, 13.02.2014. Berlin, Stand 10. März 2014.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: April 2015.
7. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al.: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3327-3334.
8. Yang JC, Hirsh V, Schuler M et al.: Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3342-3350.

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

Datum	6. September 2015
Stellungnahme zu	Afatinib 2015-05-15-D-163
Stellungnahme von	<p><i>Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Für die Leitgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.</i></p> <p><i>Dr. med. Martin Sebastian, Sprecher der Arbeitsgruppe Universitätsklinikum Frankfurt/Main</i></p> <p><i>Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber, Stellvertretender Sprecher der Arbeitsgruppe Universitätsklinikum München</i></p> <p>AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. AIO-Geschäftsstelle Kuno-Fischer-Straße 8 14057 Berlin Telefon 030 322932933 aio@krebsgesellschaft.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Afatinib ist zugelassen zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierender EGFR-Mutation- Gemäß dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie vom 08.5.2014 wird als zweckmäßige Vergleichstherapie Gefitinib oder Erlotinib oder Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum festgelegt.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wir möchten die Bewertungen wie folgt kommentieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie ist aus unserer Sicht korrekt. - Der Einschätzung eines erheblichen Zusatznutzens bei der Patientengruppe mit einer EGFR-Mutation del19 schließen wir uns anhand der aktuellen Datenlage an. - Die Einschätzung eines geringen Zusatznutzens bei der EGFR-Mutation L858R sehen wir etwas kritischer. Die aktuellen Studiendaten sind hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben (OS) durch die hohen Cross-Over-Raten nach Studienende schwierig zu interpretieren. Zusätzlich war in den genannten Studien das OS ein sekundärer Endpunkt und die Studien waren nicht adäquat gepowert, um einen validen Überlebensunterschied zeigen zu können. Obwohl sich für Patienten mit einer L858R EGFR Mutation ein geringerer Effekt im Vergleich zur Wirksamkeit bei Patienten mit einer del19 Mutation findet, zeigt sich dennoch eine eindeutige, signifikante Überlegenheit in den Endpunkten PFS, RR, Lebensqualität und Verträglichkeit gegenüber einer Cisplatin basierten Chemotherapie. 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>1) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Aufgrund der relevanten Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben wird eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib nach EGFR-Mutationsstatus vorgenommen:</p> <p><u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 für die Behandlung mit Afatinib eine Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Cisplatin + Pemetrexed, deren Ausmaß als eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Maßgeblich für diese Bewertung sind die Ergebnisse der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Im Vergleich zur Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) zeigt die finale Analyse eine Zunahme</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus unserer Sicht sind diese Endpunkte klinisch hoch relevant und sollten zur Bewertung beitragen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Gruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen umfasst eine sehr heterogene Patientenpopulation. Patienten mit seltenen Mutationen können einen erheblichen Benefit von einer Therapie mit Afatinib haben, allerdings gibt es auch EGFR-Mutationen bei denen eine Therapie mit Afatinib, Erlotinib oder Gefitinib keinen Effekt zeigt. In der klinischen Realität müssen bei jeder seltenen Mutation eine individuelle Therapieentscheidung, häufig nach Abgleich mit der publizierten Literatur und engmaschigen Verlaufskontrollen erfolgen. Vor diesem Hintergrund erscheint es uns gerade in der Ära der personalisierten Therapie nicht korrekt eine so heterogene Patientengruppe als eigenständige Entität zusammenzufassen. Den Anhaltspunkt für einen nur geringeren Zusatznutzen können wir nur in einer Subgruppe dieses Kollektivs nachvollziehen. 	<p>der Verlängerung der Überlebensdauer, die bereits in der Interimsanalyse statistisch signifikant vorlag, jedoch mit Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse behaftet war. Zudem liegen für die Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 überwiegend positive Effekte hinsichtlich einzelner Endpunkte vor, welche die Symptomatik und Lebensqualität abbilden. Diese stützen das Ergebnis der Gesamtbewertung.</p> <p>In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten. Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, wird für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation Del19 ein erheblicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) festgestellt.</p> <p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens): Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ist insbesondere die Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p><u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:</u></p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed auf. Maßgeblich für die vorliegende Bewertung ist die finale Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt).</p> <p>Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen, dieses Ergebnis war aufgrund der geringeren Aussagekraft einer Interimsanalyse jedoch mit Unsicherheiten behaftet; zudem war das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe noch nicht erreicht. Durch Hinzunahme der finalen Analyse zum Gesamtüberleben lässt sich nun für den vorliegenden Beschluss mit hinreichender Aussagesicherheit feststellen, dass für diese Patientengruppe kein positiver Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hinsichtlich des Gesamtüberleben vorliegt: medianes Überleben 27,6 Monaten unter Afatinib versus 40,3 Monate unter Cisplatin + Pemetrexed; der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292).</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik, die durch verschiedene Endpunkte aus den verwendeten Krebs- und Lungenkrebs-spezifischen Fragebögen abgebildet wird, weist Afatinib sowohl positive als auch negative Effekte auf, wobei die positiven Effekte die negativen Effekte überwiegen. Daneben zeigen mehrere Endpunkte zur Symptomatik keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Symptome werden hinsichtlich ihres Schweregrades als nicht-schwerwiegende Symptome bewertet. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomatik limitiert.</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinsichtlich der Lebensqualität liegt ein positiver Effekt von Afatinib vor, der sich in einem von sechs Endpunkten abbildet, mit denen die diversen Aspekte zur Beurteilung der Lebensqualität erhoben wurden. Bei den Ergebnissen zu den weiteren erhobenen fünf Lebensqualitätsendpunkten zeigt sich jedoch kein positiver Effekt.</p> <p>In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben kein positiver Effekt vorliegt. Bei den weiteren in der Studie erhobenen Endpunkten zeigt sich insgesamt kein eindeutiger Vorteil auf, um trotz der fehlenden Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen feststellen zu können. In der Gesamtbewertung ist daher für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation L858R ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:</u></p> <p>Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) wies auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib hin. Dieses Ergebnis bestätigte sich in den nun primär für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben herangezogenen Ergebnissen der finalen Analyse (3. Datenschnitt) nicht. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit weder ein positiver Effekt noch ein</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eindeutig negativer Effekt anhand der vorliegenden Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ableitbar. Für die Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass es sich um eine kleine Patientengruppe in der Lux-Lung 3-Studie handelt, die verschiedene andere seltene EGFR-Mutationen umfasst und somit in Bezug auf dieses Merkmal heterogen zusammengesetzt ist. Wenngleich die im Dossier vorgelegten zusätzlichen Daten zu dieser Patientengruppe unter Einbeziehung weiterer Afatinib-Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, so stützen diese die auch im Stellungnahmeverfahren zu dem vorliegenden Beschluss vertretene Auffassung, dass unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahl und der heterogenen Zusammensetzung spezifisch für diese Patientengruppe, die lediglich auf Basis der Subgruppenanalysen definiert wurde, weder Nutzen noch Zusatznutzen anhand der vorliegenden Studienergebnisse hinreichend beurteilbar sind.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Argumente und in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten wird für die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) nicht belegt ist.</p> <p>2) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</u> Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus der Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 auf Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand von relevanten Studien als nachgewiesen angesehen werden, dass dieser Unterschied im ECOG-Performance-Status keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Afatinib sowie die Effekte von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.</p> <p>3) <u>Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie</u></p> <p>Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie Lux-Lung 2 handelt es sich um eine einarmige Studie, die für eine Bewertung des Nutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.</p>

Literaturverzeichnis

kein Literaturverzeichnis

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

Datum	7. September 2015
Stellungnahme zu	Afatinib
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																						
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das erneute Verfahren zu Afatinib (Giotrif®) bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen wird nach Ablauf der in der Erstbewertung vom 8. Mai 2014 festgesetzten Frist durchgeführt. Afatinib gehört zur Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Der G-BA hat Subgruppen auf der Basis der Vorbehandlung und des Allgemeinzustandes definiert. Die festgelegten Vergleichstherapien unterscheiden sich in einigen Punkten vom ersten Verfahren. Einen Überblick über die Subgruppen und die Bewertungsvorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Subgruppen</th> <th>ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="3">IQWiG</th> <th>Festlegung 2014</th> </tr> <tr> <th>Vortherapie</th> <th>ECOG-PS</th> <th></th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>EGFR Aberration</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">ohne</td> <td rowspan="3">0-1</td> <td rowspan="3">anderer TKI oder Cis-/Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum</td> <td rowspan="3">beträchtlich</td> <td rowspan="3">Beleg</td> <td>del19</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich, Hinweis</td> </tr> <tr> <td>Mutation L858R</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>gering, Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>andere Mutationen</td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>geringer, Hinweis</td> </tr> </tbody> </table>					Subgruppen		ZVT	pU		IQWiG			Festlegung 2014	Vortherapie	ECOG-PS		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	EGFR Aberration	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	ohne	0-1	anderer TKI oder Cis-/Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum	beträchtlich	Beleg	del19	erheblich	Hinweis	beträchtlich, Hinweis	Mutation L858R	gering	Anhaltspunkt	gering, Anhaltspunkt	andere Mutationen	geringer	Anhaltspunkt	geringer, Hinweis	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>			
Subgruppen		ZVT	pU		IQWiG			Festlegung 2014																																			
Vortherapie	ECOG-PS		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	EGFR Aberration	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen																																			
ohne	0-1	anderer TKI oder Cis-/Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum	beträchtlich	Beleg	del19	erheblich	Hinweis	beträchtlich, Hinweis																																			
					Mutation L858R	gering	Anhaltspunkt	gering, Anhaltspunkt																																			
					andere Mutationen	geringer	Anhaltspunkt	geringer, Hinweis																																			

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2	anderer TKI <u>oder</u> Cis-/Carbo- platin + Dritt- generations- zytostati- kum* <u>oder</u> Gemcitabin <u>oder</u> Vinorelbin*	nicht quantifi- zierbar	Anhalts- punkt	alle	kein	-	nicht belegt	
mit	alle	anderer TKI <u>oder</u> Pemetrexed * <u>oder</u> Docetaxel*	nicht quantifi- zierbar	Anhalts- punkt	alle	kein	-	nicht belegt	
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, TKI – Tyrosinkinase-Inhibitor, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>*Änderungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im ersten Verfahren</p> <p>Gegenüber der ersten Nutzenbewertung hat sich die Datenlage nicht substantiell geändert. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entscheidend für die Nutzenbewertung ist die Studie LUX-Lung 3. Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Afatinib mit anderen EGFR-TKI liegen nicht vor. 									

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Afatinib ist ein hochwirksames Arzneimittel bei Patienten mit <i>EGFR</i>-Mutationen. Es führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und hat einen positiven Einfluss auf belastende, tumorbezogene Symptome.• In der ersten Nutzenbewertung zu Afatinib hatte der G-BA zusätzlich zu klinischen definierten Subgruppe auch molekularbiologisch definierte Subgruppen in den Beschluss aufgenommen.<ul style="list-style-type: none">○ Etwa die Hälfte der Patienten mit <i>EGFR</i>-Mutationen hat eine del19. Diese Patienten sprechen besonders gut auf die Therapie mit TKI an. Afatinib führte in der Studie LUX-Lung 3 zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit trotz einer hohen Zahl von Patienten im Chemotherapie-Arm, die einen TKI als Zweitlinientherapie erhielten.○ Die zweithäufigste genetische Aberration ist eine Mutation L858R. Bei diesen Patienten war unter Afatinib eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität, aber kein Überlebensvorteil gegenüber Chemotherapie nachweisbar.○ Die dritte Gruppe wurde als „andere Mutationen“ zusammengefasst. Diese Gruppe ist heterogen. Molekularbiologisch können TKI-sensitive von TKI-resistenten Mutationen unterschieden werden. Für letztere ist die Therapie mit Afatinib nicht indiziert.• Belastende Nebenwirkungen von Afatinib im Grad ≥ 3 sind vor allem Diarrhoe, Mukositis und Hautausschlag. Kritische Spätnebenwirkungen bei längerer Einnahme von Afatinib sind bisher nicht berichtet worden.	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die Wirksamkeit von Afatinib ist, im indirekten Vergleich, ähnlich derjenigen von Erlotinib und Gefitinib. • Die Befristung der ersten Festlegung zu Afatinib war mit 1,5 Jahren sehr kurz. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Daten zur Häufigkeit und zur Mortalität des Lungenkarzinoms haben sich seit dem ersten Verfahren zu Afatinib nicht wesentlich geändert [1, DGHO Stellungnahme 2014]. Änderungen in der Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ergaben sich in den vergangenen 18 Monaten durch die Neuzulassungen von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ceritinib für die Zweitlinientherapie des <i>ALK+</i> NSCLC - Nintedanib in Kombination mit Docetaxel für die Zweitlinientherapie des Nicht-Plattenkarzinoms ohne aktivierende <i>ALK</i>-, <i>ROS1</i>- oder <i>EGFR</i>-Mutationen - Nivolumab für die Zweitlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms ohne aktivierende <i>ALK</i>-, <i>ROS1</i>- oder <i>EGFR</i>-Mutationen. <p>Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].</p> <p>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>The flowchart is divided into two main branches based on ECOG performance:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECOG 0-2: <ul style="list-style-type: none"> ALK/ROS1 transloziert: <ul style="list-style-type: none"> Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab → s.d.s. → Platinderivat + Zytostatikum 3. Generation^{5,6} → PD⁷ → Crizotinib → PD⁷ → Ceritinib oder Crizotinib → PD⁷ → Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab → s.d.s. → Ceritinib EGFR mutiert: <ul style="list-style-type: none"> Del 19: Afatinib⁴ → s.d.s. → anderer EGFR-TKI⁴ → PD⁷ → Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab Mutation L858R: EGFR-TKI⁴ → PD⁷ → Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab T790M: Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab → s.d.s. → Platinderivat + Zytostatikum 3. Generation⁵ → CR, PR, SD⁷ → Kontrolle → s.d.s. → Erhaltungstherapie⁸ oder PD⁷ → Docetaxel ± Nintedanib⁹ → s.d.s. → Pemetrexed → s.d.s. → Erlotinib → s.d.s. → BSC¹⁰ Exon 20 Insertionen: Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab → s.d.s. → Platinderivat + Zytostatikum 3. Generation⁵ → CR, PR, SD⁷ → Kontrolle → s.d.s. → Erhaltungstherapie⁸ oder PD⁷ → Nivolumab → PD⁷ → Docetaxel → s.d.s. → Erlotinib → s.d.s. → BSC¹⁰ EGFR³ und ALK/ROS1¹ nicht mutiert / s.d.s. / Mutationsstatus nicht bekannt: <ul style="list-style-type: none"> Nicht-Plattenepithelkarzinom: Platinhaltige Kombinationschemotherapie ± Bevacizumab → s.d.s. → Platinderivat + Zytostatikum 3. Generation⁵ → CR, PR, SD⁷ → Kontrolle → s.d.s. → Erhaltungstherapie⁸ oder PD⁷ → Docetaxel ± Nintedanib⁹ → s.d.s. → Pemetrexed → s.d.s. → Erlotinib → s.d.s. → BSC¹⁰ Plattenepithelkarzinom: Platinhaltige Kombinationschemotherapie → CR, PR, SD⁷ → Kontrolle → s.d.s. → Erhaltungstherapie⁸ oder PD⁷ → Nivolumab → PD⁷ → Docetaxel → s.d.s. → Erlotinib → s.d.s. → BSC¹⁰ ECOG 3: <ul style="list-style-type: none"> EGFR³ mutiert: ALK/ROS1¹ transloziert → s.d.s. → EGFR-TKI⁴ → s.d.s. → BSC¹⁰ EGFR³ nicht mutiert / ALK/ROS1¹ nicht transloziert / Mutationsstatus nicht bekannt: BSC¹⁰ → s.d.s. → Monochemotherapie 	
<p>Legende: ¹Eastern Cooperative Oncology Group – Klassifikation des Allgemeinzustandes; ; ²ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴Afatinib – Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit aktivierenden Exon 19-Deletionen; ⁵Zytostatika 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ⁶bevorzugt Pemetrexed beim ALK+ NSCLC; ⁷CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung;</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>⁸Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ⁹nur bei Adenokarzinom; ¹⁰BSC – Best Supportive Care; ¹¹ nur bei ALK+ NSCLC (nicht bei ROS1+ NSCLC);</p>																			
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische Diagnostik auf prädiktive Mutationen. Bei 12-15% der Patienten werden aktivierende Mutationen/Deletionen im <i>EGFR</i>-Gen nachgewiesen. Für ihre Therapie sind drei orale Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zugelassen: Afatinib, Erlotinib und Gefitinib. Bei etwa der Hälfte dieser Aberrationen handelt es sich um Deletionen in Exon 19, bei etwa 40-45% um die Mutation L858R in Exon 21. Die restlichen Aberrationen sind heterogen.</p> <p>In einer aktuellen Metaanalyse von 7 Studien zum Vergleich eines Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) versus Chemotherapie wurde ein signifikanter Vorteil für die TKI beim progressionsfreien Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,37 ermittelt [3]. Der Vorteil war um 50% höher für Patienten mit del19 gegenüber der Mutation L858R.</p> <p>Die Wirksamkeit von Afatinib wurde in zwei randomisierten Phase III Studien gegenüber Chemotherapie getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Afatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR mut+ Lungenkarzinom</i></p> <table border="1" data-bbox="163 1236 1339 1340"> <thead> <tr> <th>Studienname / Erstautor / Jahr</th> <th>Region</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>Switch²</th> <th>RR³</th> <th>PFÜ⁴ (HR⁵)</th> <th>ÜLZ⁶ (HR⁵)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Studienname / Erstautor / Jahr	Region	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Switch ²	RR ³	PFÜ ⁴ (HR ⁵)	ÜLZ ⁶ (HR ⁵)										<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Studienname / Erstautor / Jahr	Region	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Switch ²	RR ³	PFÜ ⁴ (HR ⁵)	ÜLZ ⁶ (HR ⁵)											

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
LUX-Lung 3 Sequist, 2013 [4]	weltweit	Cisplatin Pemetrexed	Afatinib	345	70 ¹⁰	23 vs 56 ⁷ p = 0,001	6,9 vs 11,1 0,58 ⁸ p = 0,004	23,5 vs 23,1 0,93 n. s. ⁹
LUX-Lung 6 Wu, 2013 [5]	China	Cisplatin Gemcitabin	Afatinib	364	50 ¹⁰	23 vs 67 p < 0,0001	5,6 vs 11,0 0,28 p < 0,0001	28,2 vs 28,2 0,88 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ Switch – im Protokoll vorgesehener Behandlungswechsel vom Kontroll- in den TKI-Arm, in %; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; ⁶ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁸ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁹ n. s. - nicht signifikant; ¹⁰ Behandlung mit TKI, nicht begrenzt auf Afatinib;

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib in Deutschland ist die Studie LUX-Lung 3-Studie mit dem Vergleichsarm Cisplatin/Pemetrexed geeignet. Sie schloss auch Patienten aus Europa ein. 27,8% der Patienten waren Kaukasier. Für die erneute Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse eines neuen Datenschnitts zum Gesamtüberleben nach Erreichen der präspezifizierten Anzahl von Todesfällen vorgelegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Afatinib</p> <p>4. 1. Ohne zytostatische Vortherapie, guter Allgemeinzustand</p> <p>4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für Patienten ohne zytostatische Vortherapie in gutem Allgemeinzustand wurde eine Platin-basierte Kombinationstherapie oder die Therapie mit einem anderen TKI als Vergleich festgelegt. Das entspricht dem Standard, siehe Abbildung 1. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für den Vergleich mit Cisplatin/Pemetrexed entschieden, entsprechend dem Kontrollarm der Studie LUX-Lung 3. Zusätzlich wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers auch der Zusatznutzen aus der Studie LUX-Lung 6 berechnet. Diese Studie wurde ausschließlich im asiatischen Raum und mit Cisplatin/Gemcitabin als Vergleichsarm durchgeführt. Da der Vergleichsarm vom deutschen Standard abweicht und diese Studie keine Kaukasier einschloss, ist sie nur eingeschränkt zur Festlegung des Zusatznutzens von Afatinib in Deutschland geeignet. Dass die Ergebnisse der Studie LUX-Lung</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zVT</u></p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten, was angesichts definierter Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zählt eine Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib oder Erlotinib nach den vorliegenden Leitlinien und Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten zum Therapiestandard. Daneben kommt für Patienten mit NSCLC in Abhängigkeit vom</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6 mit denen der LUX-Lung 3 gleichsinnig sind, erhöht die Datensicherheit bei der Nutzenbewertung von Afatinib.</p> <p>In der klinischen Situation wird heute nicht mehr zwischen Chemotherapie oder TKI entschieden. Bei Nachweis einer <i>EGFR</i>-Mutation wird TKI aufgrund der höheren Wirksamkeit und der geringeren Nebenwirkungen empfohlen. Die klinische Frage ist, ob ein bestimmter TKI bevorzugt werden sollte. Daten direkt vergleichender, randomisierter Studien zu Afatinib versus Erlotinib oder Gefitinib liegen nicht vor.</p>	<p>Allgemeinzustand grundsätzlich eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie in Betracht, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet; teils wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei ECOG-PS 2 als Option empfohlen, teils werden diesbezüglich keine Aussagen getroffen. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse, die explizit dieser Fragestellung nachgeht, spricht für diese Therapieoption auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 (Mörth C, Valachis A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. Lung Cancer 2014; 84 (3): 209-14.). Insbesondere für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.</p> <p>Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie, die aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und zuvor noch nicht mit einem EGFR-TKI behandelt worden sind, wird, bei limitierter Evidenz aus klinischen Studien für diese Therapiesituation, eine Behandlung mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib oder Erlotinib in den Leitlinien einhellig empfohlen. Dabei geht aus den Leitlinienempfehlungen keine Präferenz für einen der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren hervor.</p> <p>Eine weitere Chemotherapie, nach einer Platin-basierten Chemotherapie in der Vortherapie, wird in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die,</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.</p> <p>Eine Überlegen- oder Unterlegenheit im therapeutischen Nutzen der Tyrosinkinase-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht festzustellen, weshalb diese Therapieoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen erachtet werden.</p> <p>Da Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Regel einen negativen Status für die Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) aufweisen, kommt eine auf das ALK-positive NSCLC gerichtete Therapie nicht in Betracht.</p> <p>Mit Nivolumab und Nintedanib stehen weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p>
	<p>4. 1. 2. Subgruppenbildung</p> <p>Im ersten Verfahren zu Afatinib hatte der G-BA den Vorschlag des IQWiG aufgegriffen und eine Bewertung nach molekulargenetisch definierten Subgruppen durchgeführt. Da die Studie LUX-Lung 3 nicht auf den Nachweis von Unterschieden innerhalb dieser Subgruppen angelegt war, hielten wir dieses Vorgehen für schwierig.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>1) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>Inzwischen liegt eine Metaanalyse vor, die eine unterschiedliche Sensitivität der beiden häufigsten genetischen Aberrationen del19 und L858R gegenüber TKI zeigt, siehe Kapitel 3.</p> <p>Die dritte Gruppe der anderen oder „uncommon“ Mutationen ist heterogen. In der Studie LUX-Lung 3 umfasste sie 38 Patienten, davon 11 im Kontrollarm. Die Ergebnisse einer zusammenfassenden Analyse zur Wirksamkeit von Afatinib bei seltenen Mutationen in den Studien LUX-Lung 2, 3 und 6 ist in Tabelle dargestellt [6].</p> <p><i>Tabelle 3: Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen [6]</i></p> <table border="1" data-bbox="286 1002 1173 1347"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Genetische Aberrationen</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR⁵)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Exon 18-21 Mutationen und Duplikationen (Leu861Gln, Gly719Ser, Gly719Ala, Gly719Cys, Ser768Ile, und seltene andere)</td> <td>38</td> <td>27 (71%)</td> <td>10,7</td> <td>19,4</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>T790M</td> <td>14</td> <td>2 (14%)</td> <td>2,9</td> <td>14,9</td> </tr> </tbody> </table>	Gruppe	Genetische Aberrationen	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁵)	1	Exon 18-21 Mutationen und Duplikationen (Leu861Gln, Gly719Ser, Gly719Ala, Gly719Cys, Ser768Ile, und seltene andere)	38	27 (71%)	10,7	19,4	2	T790M	14	2 (14%)	2,9	14,9	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Aufgrund der relevanten Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben wird eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib nach EGFR-Mutationsstatus vorgenommen:</p> <p><u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 für die Behandlung mit Afatinib eine Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Cisplatin + Pemetrexed, deren Ausmaß als eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Maßgeblich für diese Bewertung sind die Ergebnisse der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Im Vergleich zur Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) zeigt die finale Analyse eine Zunahme der Verlängerung der Überlebensdauer, die bereits in der Interimsanalyse statistisch signifikant vorlag, jedoch mit Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse behaftet war.</p> <p>Zudem liegen für die Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 überwiegend positive Effekte hinsichtlich einzelner Endpunkte vor, welche die Symptomatik und Lebensqualität abbilden. Diese stützen das Ergebnis der Gesamtbewertung.</p>
Gruppe	Genetische Aberrationen	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁵)															
1	Exon 18-21 Mutationen und Duplikationen (Leu861Gln, Gly719Ser, Gly719Ala, Gly719Cys, Ser768Ile, und seltene andere)	38	27 (71%)	10,7	19,4															
2	T790M	14	2 (14%)	2,9	14,9															

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="286 529 1173 580"> <tr> <td data-bbox="286 529 398 580">3</td> <td data-bbox="398 529 667 580">Exon 20 Insertionen</td> <td data-bbox="667 529 721 580">23</td> <td data-bbox="721 529 864 580">2 (9%)</td> <td data-bbox="864 529 1008 580">2,7</td> <td data-bbox="1008 529 1173 580">9,2</td> </tr> </table> <p data-bbox="286 596 1173 660">¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten;</p> <p data-bbox="286 740 1173 852">In die Gruppe der anderen oder „uncommon“ Mutationen wurde auch ein Patient mit <i>EGFR</i>-Wildtyp eingeschlossen, er erhielt Afatinib. Das erschwert die Auswertung zusätzlich.</p>	3	Exon 20 Insertionen	23	2 (9%)	2,7	9,2	<p data-bbox="1196 529 2087 868">In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten. Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, wird für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit <i>EGFR</i>-Mutation Del19 ein erheblicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) festgestellt.</p> <p data-bbox="1196 884 2087 1187">Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens): Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ist insbesondere die Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p data-bbox="1196 1219 2087 1251"><u>Patientengruppe mit <i>EGFR</i>-Mutation L858R:</u></p> <p data-bbox="1196 1267 2087 1362">Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für die Subgruppe der Patienten mit <i>EGFR</i>-Mutation L858R keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung</p>
3	Exon 20 Insertionen	23	2 (9%)	2,7	9,2			

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mit Cisplatin + Pemetrexed auf. Maßgeblich für die vorliegende Bewertung ist die finale Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt).</p> <p>Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen, dieses Ergebnis war aufgrund der geringeren Aussagekraft einer Interimsanalyse jedoch mit Unsicherheiten behaftet; zudem war das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe noch nicht erreicht. Durch Hinzunahme der finalen Analyse zum Gesamtüberleben lässt sich nun für den vorliegenden Beschluss mit hinreichender Aussagesicherheit feststellen, dass für diese Patientengruppe kein positiver Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hinsichtlich des Gesamtüberlebens vorliegt: medianes Überleben 27,6 Monaten unter Afatinib versus 40,3 Monate unter Cisplatin + Pemetrexed; der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292).</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik, die durch verschiedene Endpunkte aus den verwendeten Krebs- und Lungenkrebs-spezifischen Fragebögen abgebildet wird, weist Afatinib sowohl positive als auch negative Effekte auf, wobei die positiven Effekte die negativen Effekte überwiegen. Daneben zeigen mehrere Endpunkte zur Symptomatik keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Symptome werden hinsichtlich ihres Schweregrades als nicht-schwerwiegende Symptome bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomatik limitiert. Hinsichtlich der Lebensqualität liegt ein positiver Effekt von Afatinib vor, der sich in einem von sechs Endpunkten abbildet, mit denen die diversen Aspekte zur Beurteilung der Lebensqualität erhoben wurden. Bei den Ergebnissen zu den weiteren erhobenen fünf Lebensqualitätsendpunkten zeigt sich jedoch kein positiver Effekt. In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten. In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben kein positiver Effekt vorliegt. Bei den weiteren in der Studie erhobenen Endpunkten zeigt sich insgesamt kein eindeutiger Vorteil auf, um trotz der fehlenden Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen feststellen zu können. In der Gesamtbewertung ist daher für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation L858R ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:</u></p> <p>Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) wies auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib hin. Dieses Ergebnis bestätigte sich in den nun primär für die Bewertung</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>des Endpunkts Gesamtüberleben herangezogenen Ergebnissen der finalen Analyse (3. Datenschnitt) nicht. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit weder ein positiver Effekt noch ein eindeutig negativer Effekt anhand der vorliegenden Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ableitbar.</p> <p>Für die Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass es sich um eine kleine Patientengruppe in der Lux-Lung 3-Studie handelt, die verschiedene andere seltene EGFR-Mutationen umfasst und somit in Bezug auf dieses Merkmal heterogen zusammengesetzt ist. Wenngleich die im Dossier vorgelegten zusätzlichen Daten zu dieser Patientengruppe unter Einbeziehung weiterer Afatinib-Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, so stützen diese die auch im Stellungnahmeverfahren zu dem vorliegenden Beschluss vertretene Auffassung, dass unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahl und der heterogenen Zusammensetzung spezifisch für diese Patientengruppe, die lediglich auf Basis der Subgruppenanalysen definiert wurde, weder Nutzen noch Zusatznutzen anhand der vorliegenden Studienergebnisse hinreichend beurteilbar sind.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Argumente und in der Gesamtbeurteilung der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten wird für die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) nicht belegt ist.</p> <p>2) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</u> Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung: Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus der Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 auf Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand von relevanten Studien als nachgewiesen angesehen werden, dass dieser Unterschied im ECOG-Performance-Status keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Afatinib sowie die Effekte von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.</p> <p>3) <u>Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierter Chemotherapie</u></p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie Lux-Lung 2 handelt es sich um eine einarmige Studie, die für eine Bewertung des Nutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.</p>
	<p>4. 1. 3. Endpunkt Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Afatinib führte in der Studie LUX-Lung 3 insgesamt nicht zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit. In der Subgruppe von Patienten mit del19 war die Überlebenszeit signifikant verlängert mit einem HR von 0,54 zugunsten von Afatinib. Dieser Effekt ist bemerkenswert, weil insgesamt 70% der Patienten im Chemotherapie-Arm einen EGFR-TKI als Folgetherapie erhielten. Die Daten zeigen, dass nicht nur die Therapie mit dem TKI an sich hochwirksam ist, sondern dass auch der Einsatz in der Erstlinientherapie indiziert ist.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Für die Gesamtpopulation der Lux-Lung 3-Studie zeigt sich bei keinem der 3 Datenschnitte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. In der Analyse der Subgruppen zeigt sich jedoch zu allen 3 Datenschnitten ein Beleg für eine Effektmodifikation in Abhängigkeit davon, welcher EGFR-Mutationsstatus vorliegt: „Del19“, „L858R“ oder „andere EGFR-Mutationen“. Daher werden für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Subgruppe der Patienten mit L858R-Mutation ergab sich kein signifikanter Unterschied.</p> <p>In der dritten, sehr heterogenen Subgruppe von Patienten mit anderen Mutationen war die Überlebenszeit in der Chemotherapie-Gruppe länger, allerdings nicht statistisch signifikant.</p>	<p>Für die Bewertung des Endpunktes Gesamtüberlebens werden primär die Ergebnisse des 3. Datenschnitts herangezogen, da dieser im Vergleich zum 2. Datenschnitt einen längeren Zeitraum umfasst, durch die größere Anzahl an Ereignissen an Aussagekraft gewinnt und die prospektiv geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben darstellt. Unter Berücksichtigung, dass die Ergebnisse des 3. Datenschnitts durch Therapiewechsel bzw. Folgetherapien mit einer höheren Unsicherheit behaftet sind, werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts ergänzend einbezogen.</p> <p>Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Ergebnisse des 3. Datenschnitts eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,54, KI: 0,36; 0,79, p-Wert = 0,002). Die mediane Überlebenszeit lag in der Afatinib-Gruppe bei 33,3 Monaten gegenüber 21,1 Monaten in der Cisplatin + Pemetrexed-Gruppe, womit eine Verlängerung des Überlebens von 12,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse der finalen Analyse zum Gesamtüberleben (3. Datenschnitt) bestätigen die Ergebnisse der Interimsanalyse (2. Datenschnitt) bzw. zeigen eine Zunahme in der Verlängerung des Gesamtüberlebens (2. Datenschnitt: HR: 0,55, 95 % KI: 0,36; 0,85, p = 0,006, medianes Gesamtüberleben: 31,6 versus 21,1 Monate).</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R ist anhand des 3. Datenschnitts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed erkennbar (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292). Auch zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (2. Datenschnitt) ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied erkennen (HR: 1,30, KI: 0,76; 2,23, p = 0,332).</p> <p>Für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigen die Ergebnisse des 3. Datenschnitts keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben auf (HR: 2,42, KI: 0,96; 6,11, p-Wert = 0,054). Demgegenüber wies die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hin (HR: 3,08, KI: 1,04; 9,15, p-Wert = 0,034).</p>
	<p>4. 1. 4. Endpunkt Progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war im Afatinib-Arm signifikant verlängert. Der Unterschied von 4,2 Monaten in der Gesamtgruppe ist klinisch relevant.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Progressionsfreies Überleben</u> Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich in der Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation in Abhängigkeit vom</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>EGFR-Mutationsstatus. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppe für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen. Für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,26, KI: 0,17; 0,42, $p < 0,001$). Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R sowie Patienten mit anderen EGFR-Mutationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed festgestellt werden.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie direkt erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 1. 5. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>In der klinischen Erfahrung sprechen Patienten mit <i>EGFR</i>-Mutationen innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen auf die Therapie mit einem TKI an. Das zeigt sich auch in der Studie LUX-Lung 3. Afatinib hatte einen positiven, statistisch signifikanten Effekt auf die tumorbezogenen und sehr belastenden Symptome Dyspnoe, Husten, Schmerzen und Fatigue.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität wurde in der Lux-Lung 3-Studie anhand der Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).</p> <p>Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Bei allen weiteren Endpunkten, die im EORTC QLQ-C30 die Lebensqualität abbilden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Die Subgruppenanalysen zeigen keine relevanten Effektmodifikationen auf. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 1. 6. Endpunkt Nebenwirkungen</p> <p>Die Auswertung der Nebenwirkungen ist durch die sehr unterschiedliche Behandlungszeit in den beiden Therapiearmen verzerrt (335 Tage im Afatinib- vs 85 Tage im Chemotherapie-Arm). Die Nebenwirkungen von Afatinib sind Substanzklasseneffekte. Die Daten haben sich seit der ersten Nutzenbewertung von Afatinib nicht wesentlich geändert. Nach den Unterlagen des Dossiers sind bisher keine kritischen Langzeitnebenwirkungen aufgetreten. Die am stärksten belastende Nebenwirkung von Afatinib ist Diarrhoe (Grad 3/4:14,4%). Im Unterschied zur Studie LUX Lung 3 betrug die Rate von Diarrhoen im Grad 3/4 in der Studie LUX Lung 6 nur 4%, was mit der höheren Expertise der beteiligten Zentren im Umgang mit dieser Nebenwirkung erklärt werden kann. Die Afatinib-assoziierte Diarrhoe ist mit einfacher Prämedikation beherrschbar.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Bewertung der Nebenwirkungen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed anhand der in der Lux-Lung 3-Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wird durch die deutlich unterschiedliche Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen erschwert.</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer in der Afatinib-Behandlungsgruppe betrug 336 Tage gegenüber 105 Tagen in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast dreimal längere Beobachtungszeit in der in der Afatinib- Behandlungsgruppe im Vergleich zur Cisplatin + Pemetrexed- Behandlungsgruppe. Die vorliegende Auswertung anhand des Inzidenzdichteverhältnis, mit der prinzipiell unterschiedliche Beobachtungszeiten berücksichtigt werden können, werden im vorliegenden Fall als nicht angemessen eingeschätzt. Auch Überlebenszeitanalysen, die in der Regel eine adäquate Analysemethode bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten darstellt, werden im vorliegenden Fall als schwer interpretierbar eingeschätzt. Die vorliegende Bewertung basiert daher lediglich auf dem Vergleich der naiven Proportionen (Anteil der Patienten mit Ereignis).</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) betrug 31,0 % in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 22,5 % in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug 62,4 % in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 56,8 % in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Die Therapie wurde bei 16,2 % der Patienten in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 15,3 % der Patienten in der Cisplatin + Pemetrexed -Behandlungsgruppe aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der deutlich längeren Beobachtungsdauer von Afatinib und des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials ergeben sich auf Basis der naiven Proportionen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich somit im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Ohne zytostatische Vortherapie, reduzierter Allgemeinzustand</p> <p>Der G-BA hat nach den Stellungnahmen und den Diskussionen im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Afatinib jetzt andere TKI, Cisplatin-basierte Chemotherapie oder Monotherapie mit Zytostatika als Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht der klinischen Situation. Ein reduzierter Allgemeinzustand kann tumorbedingt sein und durch kausale, antineoplastische Therapie gebessert werden. Hier ist klinische Erfahrung erforderlich. In Studien ist diese heterogene Patientenpopulation allerdings bisher kaum untersucht, Ergebnisse randomisierter Studien zu Afatinib fehlen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zVT</u></p> <p>Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zählt eine Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib oder Erlotinib nach den vorliegenden Leitlinien und Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten zum Therapiestandard.</p> <p>Daneben kommt für Patienten mit NSCLC in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand grundsätzlich eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie in Betracht, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet; teils wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei ECOG-PS 2 als Option empfohlen, teils werden diesbezüglich keine Aussagen getroffen. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse, die explizit dieser Fragestellung nachgeht, spricht für diese Therapieoption auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 (Mörth C, Valachis A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. Lung Cancer 2014; 84 (3): 209-14.). Insbesondere für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Mit zytostatischer Vortherapie</p> <p>Für diese Patienten hat der G-BA die Therapie mit einem der beiden zugelassenen TKI als Vergleichstherapie festgelegt, das entspricht den Leitlinien. Auch aufgrund der Daten des vorliegenden Dossiers mit Nachweis eines Überlebensvorteils bei Patienten mit del19 trotz Switching empfehlen wir nachdrücklich den Einsatz von TKI in der Erstlinientherapie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zVT</u></p> <p>Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie, die aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und zuvor noch nicht mit einem EGFR-TKI behandelt worden sind, wird, bei limitierter Evidenz aus klinischen Studien für diese Therapiesituation, eine Behandlung mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib oder Erlotinib in den Leitlinien einhellig empfohlen. Dabei geht aus den Leitlinienempfehlungen keine Präferenz für einen der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren hervor.</p> <p>Eine weitere Chemotherapie, nach einer Platin-basierten Chemotherapie in der Vortherapie, wird in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorphistologie, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.</p> <p>Eine Überlegen- oder Unterlegenheit im therapeutischen Nutzen der Tyrosinkinase-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht festzustellen, weshalb diese Therapieoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen erachtet werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Da Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Regel einen negativen Status für die Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) aufweisen, kommt eine auf das ALK-positive NSCLC gerichtete Therapie nicht in Betracht.</p> <p>Mit Nivolumab und Nintedanib stehen weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p>
	<p>5. Bericht des IQWiG</p> <p>Das IQWiG verzichtet in seinem aktuellen Bericht auf die früher vorgenommene, zusätzliche Subgruppenbildung mit einer Altersgrenze bei 65 Jahren für Patienten mit L8585R-Mutation. Wir begrüßen dieses Vorgehen.</p> <p>Im Bericht des IQWiG findet sich keine Berechnungen zum progressionsfreien Überleben, dem primären Endpunkt der Zulassungsstudie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Subgruppenbildung:</u></p> <p><i>Gesamtbewertung</i></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Aufgrund der relevanten Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben wird eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib nach EGFR-Mutationsstatus vorgenommen</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>zum Progressionsfreies Überleben</u> Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich in der Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppe für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen. Für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,26, KI: 0,17; 0,42, p < 0,001). Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R sowie Patienten mit anderen EGFR-Mutationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed festgestellt werden.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie direkt erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Gegenüber der ersten Nutzenbewertung zu Afatinib ergeben sich keine substanziellen Änderungen. Afatinib ist ein hochwirksamer TKI bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden <i>EGFR</i>-Mutationen. Patienten mit del19 profitieren in besonders hohem Maße. Erstmals wurde für Afatinib eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gezeigt. Weiterhin liegen keine direkt vergleichenden Daten zu den anderen TKI Erlotinib und Gefitinib vor.</p> <p>Die Patienten mit seltenen Mutationen können nach heutigem Erkenntnisstand nicht als homogene Gruppe distinkt bewertet werden. Sie umfassen Mutationen mit hoher Sensitivität für Afatinib und Resistenz-vermittelnde Mutationen. Das Ziel der Diagnostik muss sein,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>1) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Aufgrund der relevanten Effektmodifikation durch den <i>EGFR</i>-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben wird eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib nach <i>EGFR</i>-Mutationsstatus vorgenommen:</p> <p><u>Patientengruppe mit <i>EGFR</i>-Mutation Del19:</u></p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>letztere frühzeitig zu identifizieren und die Patienten einer anderen Therapie zuzuführen.</p> <p>Im indirekten Vergleich in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Afatinib mit denen von Erlotinib und Gefitinib vergleichbar.</p>	<p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 für die Behandlung mit Afatinib eine Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Cisplatin + Pemetrexed, deren Ausmaß als eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Maßgeblich für diese Bewertung sind die Ergebnisse der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Im Vergleich zur Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) zeigt die finale Analyse eine Zunahme der Verlängerung der Überlebensdauer, die bereits in der Interimsanalyse statistisch signifikant vorlag, jedoch mit Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse behaftet war.</p> <p>Zudem liegen für die Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 überwiegend positive Effekte hinsichtlich einzelner Endpunkte vor, welche die Symptomatik und Lebensqualität abbilden. Diese stützen das Ergebnis der Gesamtbewertung.</p> <p>In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten. Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, wird für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation Del19 ein erheblicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) festgestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens): Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ist insbesondere die Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p><u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed auf. Maßgeblich für die vorliegende Bewertung ist die finale Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt).</p> <p>Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen, dieses Ergebnis war aufgrund der geringeren Aussagekraft einer Interimsanalyse jedoch mit Unsicherheiten behaftet; zudem war das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe noch nicht erreicht. Durch Hinzunahme der finalen Analyse zum Gesamtüberleben lässt sich nun für den vorliegenden Beschluss mit hinreichender Aussagesicherheit</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>feststellen, dass für diese Patientengruppe kein positiver Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hinsichtlich des Gesamtüberleben vorliegt: medianes Überleben 27,6 Monaten unter Afatinib versus 40,3 Monate unter Cisplatin + Pemetrexed; der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292).</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik, die durch verschiedene Endpunkte aus den verwendeten Krebs- und Lungenkrebs-spezifischen Fragebögen abgebildet wird, weist Afatinib sowohl positive als auch negative Effekte auf, wobei die positiven Effekte die negativen Effekte überwiegen. Daneben zeigen mehrere Endpunkte zur Symptomatik keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Symptome werden hinsichtlich ihres Schweregrades als nicht-schwerwiegende Symptome bewertet. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomatik limitiert.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität liegt ein positiver Effekt von Afatinib vor, der sich in einem von sechs Endpunkten abbildet, mit denen die diversen Aspekte zur Beurteilung der Lebensqualität erhoben wurden. Bei den Ergebnissen zu den weiteren erhobenen fünf Lebensqualitätsendpunkten zeigt sich jedoch kein positiver Effekt.</p> <p>In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben kein positiver Effekt vorliegt. Bei den weiteren in der Studie erhobenen Endpunkten zeigt sich insgesamt kein eindeutiger Vorteil auf, um trotz der fehlenden Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen feststellen zu können. In der Gesamtbewertung ist daher für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation L858R ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:</u></p> <p>Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) wies auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib hin. Dieses Ergebnis bestätigte sich in den nun primär für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben herangezogenen Ergebnissen der finalen Analyse (3. Datenschnitt) nicht. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit weder ein positiver Effekt noch ein eindeutig negativer Effekt anhand der vorliegenden Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ableitbar.</p> <p>Für die Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass es sich um eine kleine Patientengruppe in der Lux-Lung 3-Studie handelt, die verschiedene andere seltene EGFR-Mutationen umfasst und somit in</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bezug auf dieses Merkmal heterogen zusammengesetzt ist. Wenn- gleich die im Dossier vorgelegten zusätzlichen Daten zu dieser Pati- entengruppe unter Einbeziehung weiterer Afatinib-Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermög- lichen, so stützen diese die auch im Stellungnahmeverfahren zu dem vorliegenden Beschluss vertretene Auffassung, dass unter Berück- sichtigung der geringen Patientenzahl und der heterogenen Zu- sammensetzung spezifisch für diese Patientengruppe, die lediglich auf Basis der Subgruppenanalysen definiert wurde, weder Nutzen noch Zusatznutzen anhand der vorliegenden Studienergebnisse hin- reichend beurteilbar sind.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Argumente und in der Gesamtbe- trachtung der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten wird für die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Perfor- mance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen festge- stellt, dass ein Zusatznutzen für Afatinib gegenüber der zweckmäßi- gen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) nicht belegt ist.</p> <p>2) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</u> Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus der Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 auf Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand von relevanten Studien als nachgewiesen angesehen werden, dass dieser Unterschied im ECOG-Performance-Status keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Afatinib sowie die Effekte von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.</p> <p>3) <u>Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierter Chemotherapie</u></p> <p>Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierter Chemotherapie ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie Lux-Lung 2 handelt es sich um eine einarmige Studie,</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die für eine Bewertung des Nutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.

Literaturverzeichnis

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2015. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Afatinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020140314.pdf>
3. Lee CK, Wu YL, Ding PN et al.: Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With *EGFR* Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in *EGFR*-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis J Clin Oncol 17: 1958-1965, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.58.1736](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.1736)
4. Sequist SV et al.: Phase III Study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* Mutations. J Clin Oncol 31:3327-3334, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.44.2806](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806)
5. Wu Y et al.: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *EGFR* mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol published online Jan15, 2014. DOI:[10.1016/S1470-2045\(13\)70604-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70604-1)
6. Yang CL, Sequist LV, Geater SL et al.: Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol 16:830-838, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1)

5.5 Stellungnahme von medac GmbH

Datum	<< 26. August 2015 >>
Stellungnahme zu	<< Afatinib/Giotrif® >> Vorgangsnummer 2015-05-15-D-163
Stellungnahme von	<< <i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Verfahren Afatinib (Aufhebung der Befristung) startete am 15.05.2015. Die G-BA Literaturrecherche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist vom Oktober 2014. [1]</p> <p>Unserer Meinung nach sollte die Literaturrecherche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie aktuell und nicht bereits mehr als 6 Monate vor Abgabe des Dossiers erstellt sein.</p> <p>In diesem speziellen Fall wurde zusätzlich eine neue Substanz zugelassen: Nintedanib. Diese ist bereits durch den G-BA im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung bewertet wurden [2].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Neben Afatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:</p> <p>Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin</p> <p>Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet verordnungsfähig im Off-Label-Use:</p> <p>Carboplatin</p> <p>zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:</p> <p>Afatinib: Beschluss vom 8. Mai 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.</p> <p>Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.</p> <p>Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 30. Juni 2014): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie</p>
<p>Die Lux-Lung 6 Studie wurde erneut nicht berücksichtigt. Die Begründung hierzu lautet, dass die Dosierung von Gemcitabin in dieser Studie nicht leitliniengerecht wäre [3]. Während onkologischen Behandlungen sind Abweichungen von den Standarddosierungen auf Grund von beispielsweise Toxizität gängige Praxis. Erläutern und kommentieren Sie bitte vor diesem Hintergrund die Nicht-Berücksichtigung dieser Studie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Begründung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 3 vor und zieht zudem die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 heran, die als unterstützende Ergebnisse angegeben werden. Bei der Studie Lux-Lung 3 handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed behandelt worden waren. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed).</p> <p>Bei der Studie Lux-Lung 6 handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination Gemcitabin behandelt worden waren. Diese Studie wurde jedoch ausschließlich in Asien (China, Südkorea, Thailand) durchgeführt. Zudem wurden die Patienten in der</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichsgruppe mit Gemcitabin (in der Kombination mit Cisplatin) in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche behandelt, was laut Fachinformation nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin entspricht, die 1250 mg/m² Körperoberfläche für die kombinierte Therapie mit Cisplatin beträgt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine geeigneten Analysen zum Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 auf zulassungskonform behandelte Patienten vorgelegt. Deshalb wird die Studie Lux-Lung 6, wie bereits auch in der Dossierbewertung des IQWiG, in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] Informationen-zur-zVT Afatinib des G-BA; Vorgang 2014-B-076 Afatinib

[2] 2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz

[3] Dossierbewertung des IQWiG 2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V

5.6 Stellungnahme von MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	03.09.2015
Stellungnahme zu	Afatinib (Ablauf Befristung) Giotrif®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25, Zeile 1-2	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung ordnet das IQWiG den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Euro Quality of Life-5 Dimension (EQ-5D), der Endpunktkategorie Morbidität zu. In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Wirkstoffen im Bereich des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ist der EQ- 5D Fragebogen samt VAS der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet worden (1) (2).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual’s rating for their current health-related quality of life state“ dar (3). Dieser Intention folgend möchten wir anregen, die EQ-5D VAS wie in früheren Verfahren als Endpunkt in der Kategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ darzustellen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich in der Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppe für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen. Für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,26, KI: 0,17; 0,42, p < 0,001). Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R sowie Patienten mit anderen EGFR-Mutationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed festgestellt werden.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie direkt erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik</i> Die Symptomatik wurde in der Lux-Lung 3-Studie mit den Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). In Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed bei den Endpunkten Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Brust), Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen und Haarausfall. Für den Endpunkt Dyspnoe liegt eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus vor: In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 sowie EGFR-Mutation L858R zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin +</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Pemetrexed. Dagegen zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed zeigt sich in Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie für die Endpunkte Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden.</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich bei den Endpunkten Schmerzen und Obstipation, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere) und periphere Neuropathie.</p> <p>Wenngleich es sich bei Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schmerzen oder Fatigue um relevante Symptome der Erkrankung handelt, werden die mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobenen Symptome in Bezug auf deren Schweregrad in der Lux-Lung 3 Studie als nicht-schwerwiegend eingestuft. Dem liegt zugrunde, dass die Ausgangswerte der Patienten auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hinweisen, z.B. liegt der mittlere Ausgangswert für die Dyspnoe auf einer Skala von 0 bis 100 in den beiden Behandlungsgruppen bei 22,1 bzw. 24,9 (EORTC QLQ-LC13) und 27,1 bzw. 25,5 (EORTC QLQ-C30). Auch unter Berücksichtigung einer Zunahme des Wertes um 10 Punkte im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert, entsprechend dem klinisch relevanten minimalen Unterschied (<i>minimal important difference; MID</i>), lässt dies nicht darauf schließen, dass es sich bei den Symptomen in</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bezug auf den Schweregrad um per se schwerwiegende Symptome handelt. Weitere Informationen, die eine Beurteilung des Schweregrades der Symptome erlauben würden, liegen nicht vor.</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich aus den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Anbetracht der einzelnen Endpunkte sowohl Vorteile als auch Nachteile für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed sowie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Vorteile in Relation zu den Nachteilen überwiegen.</p> <p>Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p><u>zur Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität wurde in der Lux-Lung 3-Studie anhand der Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).</p> <p>Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Bei allen weiteren Endpunkten, die im EORTC QLQ-C30 die Lebensqualität abbilden,</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Die Subgruppenanalysen zeigen keine relevanten Effektmodifikationen auf. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.

Literaturverzeichnis:

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf.
3. EuroQol Group Association. EuroQol EQ5D Nomenclature [online]. EuroQol Research Foundation; 2015. URL: <http://www.euroqol.org/about-eq-5d/eq-5d-nomenclature.html>

5.7 Stellungnahme von Bristol-Meyers Squibb GmbH & Co KGaA

Datum	07.09.2015
Stellungnahme zu	Afatinib/Giotrif® (Ablauf Befristung)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA</i> Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Fachinformation ist Afatinib (Giotrif®) als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (1).</p> <p>Bristol-Myers Squibb (B-MS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der Indikation des „lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung begonnen. Eine Zulassung für die nicht-plattenepitheliale Histologie derselben Indikation ist bei der Europäischen Arzneimittelagentur beantragt. B-MS nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Afatinib (Giotrif®) teil.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Ein- und Ausschluss von klinischen Studien in der Nutzenbewertung</p> <p>In Bezug auf den Einschluss von klinischen Studien in die vorliegende Nutzenbewertung wiederholt B-MS im Wesentlichen die Einschätzung aus dem Stellungnahmeverfahren der initialen Nutzenbewertung zu Afatinib (Vorgangsnummer 2013-11-15-D-082):</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Begründung:</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 3 vor und zieht zudem die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 heran, die als unterstützende Ergebnisse angegeben werden. Bei der Studie Lux-Lung 3 handelt es sich um</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entsprechend § 35a SGB V und § 5 Abs. 3 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) soll die Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe den internationalen Standards der evidenz-basierten Medizin (EbM) folgen. Sollte es unmöglich oder unangemessen sein, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen § 5 Abs. 3 S. 5 AM-NutzenV.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) konkretisiert dies im 5. Kapitel seiner Verfahrensordnung in folgender Weise: „Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenz einzureichen. Darüber hinaus hat er darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist Die Anerkennung des Zusatznutzens auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird.“(2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Nutzendossier zu Afatinib hat die Boehringer-Ingelheim GmbH die LUX-Lung 6, eine randomisierte Studie, unterstützend zur Hauptstudie der Nutzenbewertung (LUX-Lung 3) eingeschlossen und zur Nutzenbewertung herangezogen. In der LUX-Lung 6 wurden Afatinib mit Cisplatin + Gemcitabin bei nicht vorbehandelten Adenokarzinom-Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 und aktivierenden EGFR-Mutationen eingeschlossen. In der LUX-Lung 6 wurde Gemcitabin (in Kombination mit Cisplatin) in 	<p>die pivotale Zulassungsstudie für Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed behandelt worden waren. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed).</p> <p>Bei der Studie Lux-Lung 6 handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination Gemcitabin behandelt worden waren. Diese Studie wurde jedoch ausschließlich in Asien (China, Südkorea, Thailand) durchgeführt. Zudem wurden die Patienten in der Vergleichsgruppe mit Gemcitabin (in der Kombination mit Cisplatin) in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche behandelt, was laut Fachinformation nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin entspricht, die 1250 mg/m² Körperoberfläche für die kombinierte Therapie mit Cisplatin beträgt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine geeigneten Analysen zum Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 auf zulassungskonform behandelte Patienten vorgelegt. Deshalb wird die Studie Lux-Lung 6, wie bereits auch in der Dossierbewertung des IQWiG, in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Dosierung von 1.000 mg/m² Körperoberfläche verabreicht. Gemäß Fachinformation von Gemcitabin beträgt die zulassungskonforme Dosierung von Gemcitabin 1.250 mg/m² Körperoberfläche (3).</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in der Nutzenbewertung von Afatinib die LUX-Lung 6 nicht eingeschlossen, da die Patienten im Sinne einer Unterdosierung außerhalb der für Deutschland empfohlenen Dosierung behandelt wurden (4, S. 67).</p> <p>B-MS vertritt die Ansicht, dass Ergebnisse aus Studien, die in klinisch nicht unangemessener Weise von der Zulassung abweichen, z. B. weil eine andere Dosierung in der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) angewendet wurde, (qualitativ) in die Nutzenbewertung eingehen sollten. Dies würde der Forderung nach Berücksichtigung der best verfügbaren Evidenz entsprechen. Eine Berücksichtigung der Studie könnte z. B. durch Diskussion möglicherweise unterschätzter Effekte aber auch unterschätzter Anzahl an Nebenwirkungen erfolgen und in die Gesamteinschätzung des Zusatznutzens eingehen. Die Abstufung in der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist ein Mittel der Unsicherheit (durch z. B. abweichende Dosierungen in der ZVT) zu begegnen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Im Nutzendossier von Afatinib hat die Boehringer-Ingelheim GmbH die (einarmlige) LUX-Lung 2 Studie für den Nutznachweis bei Patienten, die mit einer oder mehreren	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chemotherapie(n) vorbehandelt sind, aufgenommen. Das IQWiG hat demgegenüber in seiner Nutzenbewertung festgestellt, dass „die vom pU vorgelegte einarmige Studie LUX-Lung 2 [...] nicht geeignet (ist), um Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Erlotinib, Gefitinib) zu treffen (...)“ (4, S. 24 und S. 69). Als Begründung führt das IQWiG unter anderem an, das bei einem einarmigen Studiendesign Aussagen zum Zusatznutzen allenfalls beim Vorliegen dramatischer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind (4, S. 68f). B-MS vertritt die Ansicht, dass einarmige Studien nicht prinzipiell von der Nutzenbewertung ausgeschlossen werden sollten, sondern bei ausreichender Begründung im Sinne des § 5 Abs. 3 Satz 5 AM-NutzenV als beste verfügbare Evidenzstufe auch in der Nutzenbewertung durch das IQWiG systematisch berücksichtigt werden sollten. Insbesondere in der Onkologie können einarmige Studien vorliegen, da randomisierte kontrollierte Studien aus ethischen Gründen nicht immer zulässig und durchführbar sind. Hier würde B-MS eine klärende Empfehlung des G-BA wünschen, die die Voraussetzungen für die Akzeptanz andere Studiendesigns als RCT in einer (onkologischen) Nutzenbewertung beschreibt.</p>	
<p>Übertragbarkeit von Studienergebnissen</p> <p>Auch bei dem Bezug der Übertragbarkeit von Studienergebnissen bezieht sich B-MS im Wesentlichen auf die Einschätzung aus dem</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p><u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahmeverfahren der initialen Nutzenbewertung zu Afatinib (Vorgangsnummer 2013-11-15-D-082):</p> <p>Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung an, dass die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgebrachte Argumentation zur Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Afatinib auf Patienten mit ECOG-PS 2 nicht stichhaltig ist: „Der pU sieht allerdings die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien LUX-Lung 3 und LUX Lung 6 auf Patienten mit ECOG-PS 2 als plausibel. Hierzu muss jedoch in adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend sicher oder plausibel nachgewiesen werden, dass die Effekte patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation (in diesem Fall der unterschiedlichen ECOG-PS) beeinflusst werden. Der pU legt keine geeigneten Daten für einen solchen Nachweis vor...“ (4, S. 67)</p> <p>Das IQWiG führt weiter an, dass die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Patienten mit einem anderen Schweregrad der Erkrankung in der Regel nicht gegeben ist und verweist als Quelle auf die eigenen Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 4.2 vom 22.04.2015 (5, S. 55).</p> <p>Für diesen wichtigen Punkt der Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf unterschiedliche Patientengruppen würden wir uns eine differenzierte, wissenschaftliche Diskussion unter Einbeziehung von Anwendern aus der klinischen Praxis wünschen. In der praktischen Umsetzung würde dies nämlich bedeuten, dass Evidenz für alle Patienten mit</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Aufgrund der relevanten Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben wird eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib nach EGFR-Mutationsstatus vorgenommen:</p> <p><u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 für die Behandlung mit Afatinib eine Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Cisplatin + Pemetrexed, deren Ausmaß als eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Maßgeblich für diese Bewertung sind die Ergebnisse der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Im Vergleich zur Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) zeigt die finale Analyse eine Zunahme der Verlängerung der Überlebensdauer, die bereits in der Interimsanalyse statistisch signifikant vorlag, jedoch mit Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse behaftet war. Zudem liegen für die Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 überwiegend positive Effekte hinsichtlich einzelner Endpunkte vor, welche die Symptomatik und Lebensqualität abbilden. Diese stützen das Ergebnis der Gesamtbewertung.</p> <p>In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten. Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, wird für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterschiedlicher Krankheitsschwere aus randomisierten klinischen Studien vorgelegt werden müsste.</p> <p>Nach Ansicht von B-MS ist dies aus ethischen Gründen und aufgrund von Anforderungen der Zulassungsbehörden nicht grundsätzlich durchführbar und es sollte im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln die Möglichkeit eingeräumt werden, Evidenz auf Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsschweregraden zu übertragen. Zumal ein restriktives Vorgehen an dieser Stelle dazu führen kann, dass Patienten die potentiell von einem Wirkstoff profitieren, der Zugang erschwert wird, ohne dass nachgewiesen wäre, dass diese Patienten nicht von ebendiesem Wirkstoff profitieren. Ein methodisches Vorgehen hierfür könnte z. B. in einem Konsensverfahren mit den Zulassungsbehörden – evtl. unter Einbeziehung klinischer Fachgesellschaften - erfolgen.</p>	<p>Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation Del19 ein erheblicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) festgestellt.</p> <p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens): Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ist insbesondere die Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p><u>Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:</u></p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed auf. Maßgeblich für die vorliegende Bewertung ist die finale Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen, dieses Ergebnis war aufgrund der geringeren Aussagekraft einer Interimsanalyse jedoch mit Unsicherheiten behaftet; zudem war das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe noch nicht erreicht. Durch Hinzunahme der finalen Analyse zum Gesamtüberleben lässt sich nun für den vorliegenden Beschluss mit hinreichender Aussagesicherheit feststellen, dass für diese Patientengruppe kein positiver Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hinsichtlich des Gesamtüberlebens vorliegt: medianes Überleben 27,6 Monaten unter Afatinib versus 40,3 Monate unter</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cisplatin + Pemetrexed; der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292).</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik, die durch verschiedene Endpunkte aus den verwendeten Krebs- und Lungenkrebs-spezifischen Fragebögen abgebildet wird, weist Afatinib sowohl positive als auch negative Effekte auf, wobei die positiven Effekte die negativen Effekte überwiegen. Daneben zeigen mehrere Endpunkte zur Symptomatik keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Symptome werden hinsichtlich ihres Schweregrades als nicht-schwerwiegende Symptome bewertet. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomatik limitiert.</p> <p>Hinsichtlich der Lebensqualität liegt ein positiver Effekt von Afatinib vor, der sich in einem von sechs Endpunkten abbildet, mit denen die diversen Aspekte zur Beurteilung der Lebensqualität erhoben wurden. Bei den Ergebnissen zu den weiteren erhobenen fünf Lebensqualitätsendpunkten zeigt sich jedoch kein positiver Effekt.</p> <p>In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben kein positiver Effekt vorliegt. Bei den weiteren in der Studie erhobenen Endpunkten zeigt sich insgesamt kein eindeutiger Vorteil auf, um trotz der fehlenden Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen feststellen zu können. In der Gesamtbewertung ist daher für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation L858R ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:</u></p> <p>Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) wies auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib hin. Dieses Ergebnis bestätigte sich in den nun primär für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben herangezogenen Ergebnissen der finalen Analyse (3. Datenschnitt) nicht. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit weder ein positiver Effekt noch ein eindeutig negativer Effekt anhand der vorliegenden Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ableitbar.</p> <p>Für die Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass es sich um eine kleine Patientengruppe in der Lux-Lung 3-Studie handelt, die verschiedene andere seltene EGFR-Mutationen umfasst und somit in Bezug auf dieses Merkmal heterogen zusammengesetzt ist. Wenngleich die im Dossier vorgelegten zusätzlichen Daten zu dieser Patientengruppe unter Einbeziehung weiterer Afatinib-Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, so stützen diese die auch im Stellungnahmeverfahren zu dem vorliegenden Beschluss vertretene Auffassung, dass unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahl und der heterogenen Zusammensetzung spezifisch für diese Patientengruppe, die lediglich auf Basis der Subgruppenanalysen definiert wurde, weder Nutzen noch Zusatznutzen anhand der vorliegenden Studienergebnisse hinreichend beurteilbar sind.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Argumente und in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten wird für die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) nicht belegt ist.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>zu nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2</u></p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus der Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 auf Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand von relevanten Studien als nachgewiesen angesehen werden, dass dieser Unterschied im ECOG-Performance-Status keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Afatinib sowie die Effekte von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.</p> <p><u>zu Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie</u></p> <p>Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie Lux-Lung 2 handelt es sich um eine einarmige Studie, die für eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bewertung des Nutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.
<p>Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt im NSCLC</p> <p>Die Boehringer-Ingelheim GmbH berücksichtigt in der Diskussion des Zusatznutzens von Afatinib u. a. das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Tumoransprechen als patientenrelevante Endpunkte zur Darstellung der Morbidität (6, S. 82ff., 85ff.).</p> <p>Das IQWiG merkt erneut in seiner Nutzenbewertung zu Afatinib an, dass die „Endpunkte PFS und Tumoransprechen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen (werden)“, und verweist hierbei auf die Argumentation und Einschätzung auf das Nutzendossier aus der Erstbewertung.</p> <p>Wie Boehringer Ingelheim in Modul 4 des eingereichten Nutzendossiers (6) ausgeführt hat, zeigen Untersuchungen, dass Patienten mit einem (fortgeschrittenen) nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom PFS als patientenrelevanten Endpunkt einschätzen. Entsprechende wissenschaftliche Literatur wird von Boehringer Ingelheim in Bezug auf die hier relevante Indikation NSCLC angeführt (7, 8). Boehringer Ingelheim zieht zudem ein aktuelles Discrete Choice Experiment aus Deutschland heran, um die Aussage der Patientenrelevanz von PFS zu stützen. In diesem Experiment sehen Patienten eine Verlängerung des PFS als Vorteil und als wichtigen Aspekt bei der Wahl der Therapie. Das IQWiG merkt hier an, dass diese Discrete Choice Erhebung zur Messung der Relevanz einer Progression nicht geeignet sei, um den Vergleich von zweckmäßigen Vergleichstherapien zu beschreiben. Es sei lediglich eine Studie mit nur selektiver Auswahl an patientenrelevanten Endpunkten, in der aber OS gänzlich fehle. Zudem begründe diese Fragestellung nicht,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zum Progressionsfreies Überleben Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich in der Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppe für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen. Für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,26, KI: 0,17; 0,42, p < 0,001). Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R sowie Patienten mit anderen EGFR-Mutationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed festgestellt werden.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie direkt erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass ein solcher gemessener Parameter geeignet sei, einen Therapieeffekt im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben. PFS werde daher als Endpunkt in Form der Nutzenbewertung nicht näher betrachtet.</p> <p>Position B-MS:</p> <p>Das Gesamtüberleben für Patienten mit NSCLC und in onkologischen Indikationen im Allgemeinen stellt einen besonders wichtigen patientenrelevanten Endpunkt dar. Jedoch schließt diese Einschätzung nicht aus, dass weitere Endpunkte, insbesondere das PFS und das Tumoransprechen, als eigenständige Endpunkte und nicht als Surrogatparameter für diese Patienten von Relevanz sein können.</p> <p>Auch das IQWiG hat Methoden der Patientenpräferenzmessung untersucht und deren Bedeutung innerhalb von HTA-basierten Entscheidungsprozessen herausgestellt. Ebenso führt es in den Allgemeinen Methoden auf, dass im Idealfall Entscheidungen außer auf der Evidenz auch auf dem klinischen Zustand und den Umständen, in denen sich die Person befindet, und auf ihren Präferenzen und Handlungen basieren (5, S. 5). Die Ablehnung der Patientenpräferenzstudie durch das IQWiG mit der Tatsache zu begründen, dass in der zugrunde liegenden Patientenpräferenzstudie der Endpunkt OS nicht mit untersucht wurde, erscheint B-MS mit Blick auf die Verwendung best-verfügbarer Evidenz nicht ausreichend. Boehringer Ingelheim betrachtet PFS als Morbiditäts-Endpunkt, der damit einer anderen Endpunktkategorie im Vergleich zu Mortalität angehört. Die Endpunkte sind daher unabhängig voneinander zu betrachten, und eine Gewichtung der Präferenz im Vergleich zu OS erscheint daher nicht notwendig.</p> <p>B-MS bittet den G-BA – wie bereits in seinen Stellungnahmen zu weiteren onkologischen Indikationsgebieten –, die Diskussion zu PFS als</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eigenständigen Endpunkt in Studien zu onkologischen Indikationen fortzusetzen. Dies erscheint nötig, damit ein transparenter und nachvollziehbarer Umgang mit methodischen Problemen, die durch die Spannungsfelder zwischen ethischen und/oder zulassungsrechtlichen Erfordernissen einerseits und den Anforderungen der Nutzenbewertung andererseits entstehen, geschaffen wird.</p>	
<p>Bewertung von Ergebnissen bei unterschiedlichen Behandlungszeiträumen am Beispiel der LUX-Lung 3 Studie</p> <p>In der LUX-LUNG-3-Studie waren die Behandlungszeiten wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afatinib wurde in dem behandelnden Arm verabreicht, bis eine Krankheitsprogression auftrat, die Therapie nicht mehr vertragen wurde oder bis der behandelnde Arzt oder der Patient einen Abbruch der Behandlung forderte. • Die Vergleichstherapie Cisplatin + Pemetrexed wurde maximal über 6 Zyklen à 21 Tage verabreicht. Die Behandlung konnte bei Krankheitsprogression, nicht akzeptablen Nebenwirkungen oder bei Wunsch des Arztes oder des Patienten abgebrochen werden. <p>Die Erhebung der Daten erfolgte endpunktspezifisch und geht über das Behandlungsende hinaus. Unerwünschte Ereignisse (UE), wurden nach Behandlungsende für weitere 28 Tage aufgezeichnet. Symptomatik und Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden bis zur</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen</p> <p><u>zur Symptomatik:</u></p> <p>Zusammenfassend ergeben sich aus den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Anbetracht der einzelnen Endpunkte sowohl Vorteile als auch Nachteile für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed sowie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Vorteile in Relation zu den Nachteilen überwiegen.</p> <p>Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p><u>zur Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität wurde in der Lux-Lung 3-Studie anhand der Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsprogression beziehungsweise bis zu einem Therapiewechsel gesammelt.</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass bei den Endpunkten der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Potenzial für eine hohe Verzerrung bestehe. Aus den stark unterschiedlichen Behandlungszeiten leitet das IQWiG für diese Endpunkte nur Anhaltspunkte ab. Bei der Betrachtung der UE seien die Unterschiede der Beobachtungsdauern laut IQWiG aber gravierender. Dies gehe vor allem auf den prädefinierten Zeitraum zurück. Dieser beträgt 28 Tage nach dem Ende der Behandlung. Insgesamt lasse die unterschiedliche Beobachtungsdauer keine quantitative Bewertung eines möglichen Schadens zu. Die vom pU verwendeten Zeit-adjustierten Analysen in Form von Inzidenzdichteverhältnissen seien demnach nicht adäquat, da sich die medianen Beobachtungszeiten der beiden Arme stark unterscheiden (Faktor 3). Es werden demnach lediglich qualitative Aussagen über mögliche Behandlungseffekte auf Basis der reinen Inzidenzen getroffen.</p> <p>Position B-MS:</p> <p>Der Aussage, dass aus den gezeigten Ergebnissen keine Ableitung quantitativer Ergebnisse möglich und in der Folge kein Zusatznutzen oder Schaden ableitbar sei, stimmt B-MS nicht zu. Die Verwendung von Zeit-adjustierten Analysen (z.B. Inzidenzdichteverhältnisse) ist aus Sicht von B-MS ein adäquates Mittel, um eine quantitative Aussage auch bei stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten zu treffen. Durch die Berechnung auf Ereignisse pro Patientenjahr werden die Beobachtungszeiträume normiert und die Verzerrung im Vergleich zur</p>	<p>Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Bei allen weiteren Endpunkten, die im EORTC QLQ-C30 die Lebensqualität abbilden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Die Subgruppenanalysen zeigen keine relevanten Effektmodifikationen auf. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & CO. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Betrachtung der reinen Inzidenzraten verringert. Zeitadjustierte Analysen lassen damit einen Vergleich der Behandlungsarme und damit Aussagen zum Zusatznutzen oder Schaden zu. Allenfalls ist eine Einschränkung auf Seiten der Ergebnissicherheit (z.B. als Anhaltspunkt) vertretbar.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Abkürzungen

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

1. Literaturverzeichnis

1. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Giotrif® 20mg Filmtabletten. 2013.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 5. Kapitel § 5 (3) Verfahrensordnung. 2013.
3. Teva. Fachinformation Gemcitabin-GRY® 200 mg. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 2009.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Afatinib - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr. 318. 2015.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015.
6. Boehringer Ingelheim. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Afatinib (Giotrif®). Modul 4. 2015.
7. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. Lung Cancer. 2012;77(1):224-31. Epub 2012/03/01.
8. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2008;3(1):30-6. Epub 2008/01/02.

5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.09.2015
Stellungnahme zu	Afatinib (Giotrif®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. August 2015 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Afatinib (Giotrif®) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG veröffentlicht. Grundlage der Bewertung war eine erneute Dossiereinreichung des Herstellers nach Ablauf der Befristung des G-BA Beschlusses.</p> <p>Afatinib wird als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen angewendet.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde in 2 Teilfragestellungen untergliedert. Für (1a) nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 lagen neue Ergebnisse der Zulassungsstudie LUX-Lung 3 mit einem weiteren Datenschnitt vor. Wie auch in der Erstbewertung, unterteilte das IQWiG für diese Patienten die Aussagen zum Zusatznutzen nach dem Status der EGFR-Mutation aufgrund einer relevanten Effektmodifikation beim Gesamtüberleben.</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 attestierte das IQWiG einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Hier zeigten sich erhebliche Verbesserungen des Gesamtüberlebens sowie teilweise Vorteile in der Symptomatik sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R sah das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen aufgrund</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer teilweisen Verbesserung der Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jedoch ohne auftretende Unterschiede beim Gesamtüberleben.</p> <p>In der Subgruppe mit anderen EGFR-Mutationen sieht das IQWiG dagegen einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Ausschlaggebend hierfür war eine relevante Verschlechterung im Gesamtüberleben, welche auch durch die teilweisen Vorteile in der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht vollständig aufgewogen werden könnten.</p> <p>Darüber hinaus sieht das IQWiG in einer weiteren Teilpopulation (1b), d. h. der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 2, den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine Daten vorlägen.</p> <p>Für Patienten der Teilfragestellung 2, die mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelt wurden, sieht das IQWiG ebenfalls den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller hatte eine einarmige Studie vorgelegt, die das IQWiG als ungeeignet bewertete.</p>	
<p>Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleich zum ersten Verfahren nicht nachvollziehbar</p> <p>Der G-BA ändert im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung von Afatinib (Beschluss vom 08.05.2014) seine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt in allen Teilpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei noch nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 kommen als ODER-Verknüpfungen folgende (überwiegend generische) Alternativen hinzu „<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebiets</i>“ ODER die off- 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zVT</u></p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten, was angesichts definierter Therapieoptionen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>label Alternative „<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie)</i>“ ODER <i>Vinorelbin („Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung)</i>“ hinzu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2 kommt als ODER-Verknüpfung die generische off-label Alternative „<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie)</i>“ hinzu. • Die Teilpopulation 3 „<i>Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten</i>“ wird abgeändert in „<i>mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten</i>“. mit einer ODER-Verknüpfung kommen „Docetaxel oder Pemetrexed“ als Alternativen hinzu (Docetaxel als generische Alternative). <p>Die vom G-BA veröffentlichte „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ liefert zwar eine umfassende Übersicht zu zugelassenen Arzneimitteln sowie zur Recherche und Synopse der Evidenz, liefert jedoch keineswegs eine transparente und nachvollziehbare Begründung für die oben dargestellten Änderungen. Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen bekanntermaßen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.</p>	<p>für vorbehandelte Patienten bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zählt eine Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib oder Erlotinib nach den vorliegenden Leitlinien und Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten zum Therapiestandard.</p> <p>Daneben kommt für Patienten mit NSCLC in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand grundsätzlich eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie in Betracht, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet; teils wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei ECOG-PS 2 als Option empfohlen, teils werden diesbezüglich keine Aussagen getroffen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die nun innerhalb 1 Jahres erfolgten Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie könnten sich also aus einer (dem G-BA nun erstmalig bekannt gewordenen) maßgeblichen Veränderung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse resultieren. Hierfür lassen sich jedoch aus der veröffentlichten Recherche und Synopse der Evidenz keine nachvollziehbaren neuartige Erkenntnisse ableiten.</p> <p>Die vorgenommenen Änderungen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere hinsichtlich ihrer Auswirkungen im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren kritisch zu untersuchen. So ist zunächst festzustellen, dass eine Ergänzung der zVT durch die o.g. generischen Optionen im vorliegenden Verfahren zunächst keine unmittelbare Wirkung für die Nutzenbewertung sowie Feststellung des Zusatznutzens entfalten dürfte. Die neuen generischen Bestandteile der zVT können jedoch bei den nachgelagerten Erstattungsbeitragsverhandlungen eine andere Verhandlungssituation ergeben. Sofern der G-BA sich einer nachvollziehbaren Begründung für die vorgenommenen Änderungen enthält, könnte für Dritte der Eindruck erzeugt werden, dass die Hinzufügung generischer Alternativen zumindest teilweise einer Neugestaltung der Verhandlungsbasis dient.</p> <p>Das vorliegende Verfahren zeigt wiederholt in aller Deutlichkeit, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die</p>	<p>Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse, die explizit dieser Fragestellung nachgeht, spricht für diese Therapieoption auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 (Mörth C, Valachis A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. Lung Cancer 2014; 84 (3): 209-14.). Insbesondere für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.</p> <p>Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie, die aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und zuvor noch nicht mit einem EGFR-TKI behandelt worden sind, wird, bei limitierter Evidenz aus klinischen Studien für diese Therapiesituation, eine Behandlung mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib oder Erlotinib in den Leitlinien einhellig empfohlen. Dabei geht aus den Leitlinienempfehlungen keine Präferenz für einen der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren hervor.</p> <p>Eine weitere Chemotherapie, nach einer Platin-basierten Chemotherapie in der Vortherapie, wird in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.</p> <p>Eine Überlegen- oder Unterlegenheit im therapeutischen Nutzen der Tyrosinkinase-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>oder Pemetrexed ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht festzustellen, weshalb diese Therapieoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen erachtet werden.</p> <p>Da Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Regel einen negativen Status für die Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) aufweisen, kommt eine auf das ALK-positive NSCLC gerichtete Therapie nicht in Betracht.</p> <p>Mit Nivolumab und Nintedanib stehen weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p>
<p>Darstellung der Subgruppeneffekte in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist nicht adäquat</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommenen Annahmen für die Berücksichtigung von Subgruppenmerkmalen sind nicht nachvollziehbar und scheinen widersprüchlich zu sein. So nimmt das Institut zunächst (S. 36) an, dass Subgruppenmerkmale nur dann berücksichtigt werden, „wenn sich bei mehreren Endpunkten eine relevante Effektmodifikation zeigte.“ Dieses Einschlusskriterium des Instituts steht im Widerspruch zu den anschließend eingeschlossenen Effektmodifikatoren. So stellt IQWiG beim Effektmodifikator Ethnie (asiatisch / nicht asiatisch) lediglich im Endpunkt Obstipation eine angeblich relevante Effektmodifikation fest (nicht asiatisch 0,37 [0,19; 0,72]; p=0,003 vs. asiatisch 0,90 [0,60; 1,37]; p=0,628; Interaktion: p = 0,019). Über weitere Endpunkte besteht diese Effektmodifikation offensichtlich nicht. Entgegen den eigenen Annahmen, schließt das Institut dieses Subgruppenergebnis in die Gesamtabwägung der Effekte ein.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>1) <u>Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Aufgrund der relevanten Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben wird eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib nach EGFR-Mutationsstatus vorgenommen:</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die weitere Darstellung der Subgruppeneffekte im Kapitel 2.5.1.2 „Gesamtaussage zum Zusatznutzen“ ist nach Auffassung des vfa nicht adäquat und irreführend, da sie nicht den eigentlichen Ergebnissen der Subgruppenanalysen entspricht.</p> <p>Gemäß der Angabe des IQWiG auf S.50 (siehe auch Tabellen 22, 23 und 24) erfolgt die Darstellung der Gesamtaussagen zum Zusatznutzen für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 separat für die 3 verschiedenen Mutationsstatus (EGFR-Mutationen: Del19, L858R sowie Andere EGFR-Mutationen). Die jeweiligen Aussagen zu Effekten in weiteren Subgruppen (Alter und Ethnie) wurden in die 3 o.g. Effekttabellen integriert.</p> <p>Hierbei handelt es sich jedoch um eine Darstellung und Interpretation von Subgruppenmerkmalen EGFR-Mutationen, Alter und Ethnie, die sich so nicht aus den vorliegenden Daten ergibt. Bei den vorgelegten Subgruppenanalysen zu EGFR-Mutationen, Alter sowie Ethnie handelt es sich jeweils um Auswertungen von unabhängigen Subgruppenstrata, so dass die Ergebnisdarstellung in den Tabellen irreführend ist, weil sie nicht den vorgenommenen Analysen entspricht.</p> <p>Beispielweise sind in der Tabelle 22 Effekte von Afatinib für das Subgruppenmerkmal Del19 abgebildet. In dieser Tabelle integriert, finden sich eine zusätzliche Unterteilung in die Subgruppen < 65 Jahre bzw. Ethnie. Die Auswertungen in der Subgruppen < 65 Jahre bzw. Ethnie basieren jedoch nicht auf Auswertungen innerhalb der Subgruppe mit Del19 Mutation, sondern basieren genau wie die Aussagen zur Subgruppe mit unterschiedlichen Mutationsstatus auf Auswertungen der Gesamtpopulation.</p> <p>Aus welchen Erwägungen das IQWiG die für sich unabhängig untersuchten Effektmodifikationen aufgrund des Alters oder der Ethnie</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>überlappend</u> in die Subgruppendarstellungen für EGFR-Mutationen integriert, ist nicht nachvollziehbar. Nach Auffassung des vfa ist diese Darstellung inhaltlich nicht korrekt und erzeugt den Eindruck einer Pseudogenauigkeit.</p> <p>Darüber hinaus ist anzumerken, dass das Institut hinsichtlich des Umgangs (Darstellung und Interpretation) mit mehreren vorgefundenen Effektmodifikatoren deutlich inkonsistent über Verfahren hinweg agiert. Dies lässt sich an einigen zuletzt abgeschlossenen Verfahren aufzeigen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei der Bewertung zu Apixaban (A14-28) bedient sich z.B. das Institut der Argumentation einer fehlenden Konsistenz von Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte, um bestimmte <u>Merkmale gar nicht weiter zu betrachten</u>.• Für Simeprevir (A14-18) erfolgen die Darstellung der Effekte sowie die Ableitung des Zusatznutzens ausdrücklich <u>nicht überlappend</u> für die vorliegenden Subgruppenmerkmale, sondern unabhängig für jeweilige Ausprägung (Q80K-Polymorphismus, IL28B-Genotyp).• Bei Nintedanib (A15-01), Eribulin (A14-25) oder Radium-223-dichlorid (A14-02) erfolgt die <u>Darstellung der positiven und negativen Effekte</u> zunächst auch <u>nicht überlappend</u> für die untersuchten Effektmodifikatoren. In der <u>Gesamtabwägung</u> der Effekte werden jedoch die Ergebnisse der unabhängigen Subgruppenstrata <u>überlappend</u> bei der beschriebenen Saldierung angewandt. <p>Die vom IQWiG letztlich vorgenommene Wahl des maßgeblichen Effektmodifikators zur getrennten Darstellung der Effekte und Ableitung des Zusatznutzens wird nicht begründet. Das IQWiG stellt lediglich seine Wahl vor (so z.B. bei Radium-223: „<i>Die Abwägung der positiven und</i></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>negativen Effekte wird im Folgenden getrennt für die beiden betrachteten Altersgruppen vorgenommen“).</i></p> <p>Es bleibt somit festzuhalten, dass die Darstellung der Subgruppeneffekte aus mehreren Merkmalen teils inadäquat, nicht nachvollziehbar und zudem inkonsistent erfolgt. Die in solchen Fällen aus den Subgruppenanalysen resultierenden Empfehlungen des IQWiG zum Zusatznutzen sollten daher im Rahmen einer anstehenden Beschlussfassung kritisch hinterfragt werden.</p>	
<p>Bewertung des Endpunktes EQ-5D inkonsistent / Anforderungen an die Erhebung weiterhin intransparent</p> <p>Hinsichtlich des Umgangs mit dem EQ-5D Index und VAS ergibt sich eine abermals nicht nachvollziehbare und nicht verfahrenskonsistente Situation hinsichtlich der Wertigkeit und der Interpretation dieses Endpunktes im Verfahren seitens des IQWiG und des G-BA. In einer retrospektiven chronologischen Betrachtung der abgeschlossenen Verfahren ergeben sich nunmehr mehrere, je nach Verfahren abwechselnde, heterogene Auffassungen des IQWiG und des G-BA zur Berücksichtigung der Ergebnisse nach EQ-5D (Index und VAS). Eine Klärung zu diesem Sachverhalt ist aus den zurückliegenden Bewertungen oder (größtenteils fehlenden) Kommentierungen der eingereichten Stellungnahmen nicht möglich. Es wird an dieser Stelle zur Vollständigkeit auf eine Reihe der vom vfa bereits eingebrachten Stellungnahmen zu diesem Fragenkomplex verweisen (zuletzt z.B. bei Verfahren zu den Wirkstoffen Acridiniumbromid / Formoterol, Ramucirumab oder Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir).</p> <p>In der letztens vorliegenden Nutzenbewertung zur Wirkstoffkombination Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir begründete das IQWiG den Ausschluss von EQ-5D Index noch wie folgt: „Die Auswertung des Nutzwerts wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil aus den</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich in der Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppe für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen.</p> <p>Für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,26, KI: 0,17; 0,42, p < 0,001). Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R sowie Patienten mit anderen EGFR-Mutationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed festgestellt werden.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Unterlagen des pU nicht hervorgeht, dass der Nutzwert unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde. Der Nutzwert scheint vielmehr anhand von Gewichtungen durch länderspezifische Allgemeinpopulationen berechnet worden zu sein.“</i></p> <p>Es ließ sich aus dieser kurzen Begründung abermals vermuten, dass das Institut seine zwischenzeitliche Auffassung, dass der Index des EQ-5D „nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden könne, wieder geändert haben könnte. Die Bewertung des EQ-5D Index schien hier wieder vom jeweils verwendeten Tariff abhängig zu sein, um seine Patientenrelevanz als Endpunkt einschätzen zu können. Die vom IQWiG geäußerte Vermutung, dass ein Nutzwert anhand von Gewichtungen durch länderspezifische Allgemeinpopulationen berechnet sein könnte, war insofern verwunderlich, da dies dem eigentlichen methodischen Standard (http://www.euroqol.org/about-eq-5d/population-norms.html) entspricht. Im Umkehrschluss war es nicht nachzuvollziehen, ob seitens des Instituts damit länderübergreifende und indikationsspezifische Gewichtungen (Tariffs) gefordert wurden.</p> <p>Hinsichtlich der Vorgehensweise im vorliegenden Verfahren bleibt das Verständnis des Instituts zum EQ-5D zunächst unklar. Dies gilt zunächst für die Feststellung: <i>„Der pU zieht den Fragebogen EQ-5D in seine Nutzenbewertung ein. Dieser misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands (Utility Score) und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands“.</i></p> <p>Es ist verwunderlich, dass hier die Erhebung des EQ-5D zu den jeweiligen 5 Dimensionen offensichtlich dem Utility Score (also dem Nutzwert) gleichgestellt wird. Hier ist wiederholt auf die Anleitungen zum EQ-5D</p>	<p>Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie direkt erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Lux-Lung 3-Studie mit den Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).</p> <p>In Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed bei den Endpunkten Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Brust), Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen und Haarausfall. Für den Endpunkt Dyspnoe liegt eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus vor: In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 sowie EGFR-Mutation L858R zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. Dagegen zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed zeigt sich in Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie für die Endpunkte Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des EuroQol (http://www.euroqol.org/about-eq-5d/publications/user-guide.html) hinzuweisen, woraus sich entnehmen lässt, dass der Dimensionen-basierte deskriptive Teil des EQ-5D sich erst anschließend in ein Summary Index überführen lässt.</p> <p>Im vorliegenden Verfahren ändert das IQWiG zudem offensichtlich wiederholt seine Begründung indem festgehalten wird: <i>„Aus den Angaben in den vorliegenden Unterlagen zur Erhebung dieses Endpunkts geht hervor, dass der Summenscore nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. Der EQ-5D Indexwert wurde daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p>Aus dieser knappen Kommentierung geht hervor, dass der Summenscore nur als Nutzwert, nicht jedoch als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. Offensichtlich ändert das Institut innerhalb weniger Wochen abermals seine Einschätzung, dass (im Gegensatz zum Verfahren zu Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir), da ein Nutzwert nun gar nicht relevant zu sein scheint, und auch unter einer hypothetischen Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten nicht mehr heranzuziehen wäre.</p> <p>Ebenso bleibt aber auch völlig unklar, welche Erhebung des EQ-5D nach Vorstellungen des IQWiG als Nutzenparameter interpretiert werden könnten.</p> <p>Insgesamt bleiben damit der Stellenwert dieses Instruments sowie die vom IQWiG präferierte Berichtsweise völlig intransparent und inkonsistent. So kann hier lediglich spekuliert werden, ob ein Nutzwert überhaupt als Nutzenparameter in die Bewertung eingeschlossen werden könnte. Hinsichtlich der Ergebnisdarstellung ist unklar, ob deskriptive Auswertungen zu den einzelnen Domänen (als „health profile“) oder gar</p>	<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich bei den Endpunkten Schmerzen und Obstipation, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere) und periphere Neuropathie.</p> <p>Wenngleich es sich bei Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schmerzen oder Fatigue um relevante Symptome der Erkrankung handelt, werden die mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobenen Symptome in Bezug auf deren Schweregrad in der Lux-Lung 3 Studie als nicht-schwerwiegend eingestuft. Dem liegt zugrunde, dass die Ausgangswerte der Patienten auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hinweisen, z.B. liegt der mittlere Ausgangswert für die Dyspnoe auf einer Skala von 0 bis 100 in den beiden Behandlungsgruppen bei 22,1 bzw. 24,9 (EORTC QLQ-LC13) und 27,1 bzw. 25,5 (EORTC QLQ-C30). Auch unter Berücksichtigung einer Zunahme des Wertes um 10 Punkte im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert, entsprechend dem klinisch relevanten minimalen Unterschied (<i>minimal important difference; MID</i>), lässt dies nicht darauf schließen, dass es sich bei den Symptomen in Bezug auf den Schweregrad um per se schwerwiegende Symptome handelt. Weitere Informationen, die eine Beurteilung des Schweregrades der Symptome erlauben würden, liegen nicht vor.</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich aus den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Anbetracht der einzelnen Endpunkte sowohl Vorteile als auch Nachteile für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed sowie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Vorteile in Relation zu den Nachteilen überwiegen.</p> <p>Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>indikationsspezifische bzw. studien-populationsspezifische EQ-5D-Tariffs dem geforderten Standard seitens des Instituts entsprechen.</p>	<p>Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p> <p><u>zur Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität wurde in der Lux-Lung 3-Studie anhand der Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Bei allen weiteren Endpunkten, die im EORTC QLQ-C30 die Lebensqualität abbilden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Die Subgruppenanalysen zeigen keine relevanten Effektmodifikationen auf. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>
<p>Kategorisierung der Morbiditätsendpunkte nicht nachvollziehbar</p> <p>Jegliche Endpunkte der Kategorie Morbidität (z.B. Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) ordnet das IQWiG offenbar pauschal und ohne erkennbare Begründung der Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome“ zu. Diese wertende Vorgehensweise ist nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Symptomatik</u></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Lux-Lung 3-Studie mit den Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). In Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed bei den Endpunkten Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Brust), Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen und Haarausfall. Für den Endpunkt Dyspnoe liegt eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus vor: In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 sowie EGFR-Mutation L858R zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. Dagegen zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed zeigt sich in Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie für die Endpunkte Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden. Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich bei den Endpunkten Schmerzen und Obstipation, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere) und periphere Neuropathie.</p> <p>Wenngleich es sich bei Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schmerzen oder Fatigue um relevante Symptome der Erkrankung handelt, werden die mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobenen Symptome in Bezug auf deren Schweregrad in der Lux-Lung 3 Studie als nicht-schwerwiegend eingestuft. Dem liegt zugrunde, dass die Ausgangswerte der Patienten auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hinweisen, z.B. liegt der mittlere Ausgangswert für die Dyspnoe auf einer Skala von 0 bis 100 in den beiden Behandlungsgruppen bei 22,1 bzw. 24,9 (EORTC QLQ-LC13) und 27,1 bzw. 25,5 (EORTC QLQ-C30). Auch unter Berücksichtigung einer Zunahme des Wertes um 10 Punkte im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert, entsprechend dem</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinisch relevanten minimalen Unterschied (<i>minimal important difference; MID</i>), lässt dies nicht darauf schließen, dass es sich bei den Symptomen in Bezug auf den Schweregrad um per se schwerwiegende Symptome handelt. Weitere Informationen, die eine Beurteilung des Schweregrades der Symptome erlauben würden, liegen nicht vor.</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich aus den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Anbetracht der einzelnen Endpunkte sowohl Vorteile als auch Nachteile für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed sowie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Vorteile in Relation zu den Nachteilen überwiegen.</p> <p>Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>
<p>Statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte in Zusatznutzenaussage nicht berücksichtigt</p> <p>Die Endpunkte Schmerzen (Brust) oder Fatigue (Tabelle 21) werden durch das IQWiG trotz signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse nicht die Gesamtabwägung einbezogen. Dadurch wird eine, in den internationalen Methoden untypische, doppelte Hürde angewandt, die nicht-sachgerecht ist.</p> <p>Auf Basis einer vordefinierten (und vom IQWiG akzeptierten) Response-schwelle ergibt sich hier jeweils ein klinisch relevantes und statistisch signifikantes Ergebnis, so dass die Zuordnung des Ausmaßes als nicht belegter Zusatznutzen auf Basis einer inferenzstatistischen Schwellenwertes für das obere Konfidenzintervall von > 0,90 nach Auffassung des vfa</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Symptomatik</u></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Lux-Lung 3-Studie mit den Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).</p> <p>In Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed bei den Endpunkten Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Brust), Fatigue sowie</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht nachvollziehbar ist. Bei gewährleisteter klinischer Relevanz durch vordefinierte Responderkriterien und statistisch signifikanten Ergebnissen kann der Zusatznutzen zwangsläufig nicht in dieser Kategorie gelangen. Die Nutzenbewertung stellt eine doppelte Hürde dar, die nachvollziehbare Rationale hat.</p>	<p>Übelkeit und Erbrechen und Haarausfall. Für den Endpunkt Dyspnoe liegt eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus vor: In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 sowie EGFR-Mutation L858R zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. Dagegen zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed zeigt sich in Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie für die Endpunkte Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden.</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich bei den Endpunkten Schmerzen und Obstipation, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere) und periphere Neuropathie.</p> <p>Wenngleich es sich bei Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schmerzen oder Fatigue um relevante Symptome der Erkrankung handelt, werden die mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobenen Symptome in Bezug auf deren Schweregrad in der Lux-Lung 3 Studie als nicht-schwerwiegend eingestuft. Dem liegt zugrunde, dass die Ausgangswerte der Patienten auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hinweisen, z.B. liegt der mittlere Ausgangswert für die Dyspnoe auf einer Skala von 0 bis 100 in den beiden Behandlungsgruppen bei 22,1 bzw. 24,9 (EORTC QLQ-LC13) und 27,1 bzw. 25,5 (EORTC QLQ-C30). Auch unter Berücksichtigung einer Zunahme des Wertes um 10 Punkte im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert, entsprechend dem klinisch relevanten minimalen Unterschied (<i>minimal important difference; MID</i>), lässt dies nicht darauf schließen, dass es sich bei den Symptomen in Bezug auf den Schweregrad um per se schwerwiegende Symptome handelt. Weitere Informationen, die eine Beurteilung des Schweregrades der Symptome erlauben würden, liegen nicht vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend ergeben sich aus den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Anbetracht der einzelnen Endpunkte sowohl Vorteile als auch Nachteile für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed sowie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Vorteile in Relation zu den Nachteilen überwiegen.</p> <p>Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.</p>
<p>Keine nachvollziehbare Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen in der zusammenfassenden Dokumentation</p> <p>Die Dossiererstellung sowie das Stellungnahmeverfahren sind aktuell dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer inhaltlichen Würdigung der vorgetragenen Argumente in den zurückliegenden Verfahren (hier zu Afatinib) nicht möglich ist. Die im Rahmen der zusammenfassenden Dokumentation enthaltenen Stellungnahmen wurden erst am 28.04.2015 und damit 2 Wochen vor Verfahrensbeginn veröffentlicht. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte für die Dossiererstellung ist damit kaum möglich.</p> <p>Zudem liegt eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente als Teil einer (in der VerfO des G-BA verankerten) zusammenfassenden Dokumentation völlig unzureichend vor, da in der zusammenfassenden Dokumentation als sog. „Ergebnis der Prüfung“ regelhaft lediglich Textpassagen aus den tragenden Gründen kopiert werden. Diese Textblöcke gehen regelhaft in keinsten Weise auf den eigentlichen Inhalt der Stellungnahmen und darin vorgebrachten Argumente ein. Daher eignen sich die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zusammenfassenden Dokumentationen des G-BA nicht, um als Würdigung der vorgetragenen Argumente gelten zu können.</p> <p>Hierzu heißt es jedoch im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA:</p> <p>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO:</p> <p>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</p> <ul style="list-style-type: none">a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen undc) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf <p>hervorgehen müssen.“</p> <p>Nach Auffassung des vfa besteht in der zusammenfassenden Dokumentation des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine inhaltliche Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragene Argumente den Dokumenten nicht zu entnehmen ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Kein Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Afatinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. September 2015
von 10.02 Uhr bis 11.36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Aßmann
Frau Prof. Dr. Märten
Frau Dr. Peil
Herr Dr. Pfannkuche

Angemeldete Teilnehmerin der Firma Medac GmbH:

Frau Reim

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

Frau Dr. Kupas

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

Herr Prof. Dr. Grohé

Angemeldete Teilnehmer für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Frau Dr. Hübner
Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Vitzthum
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur heutigen Anhörung Afatinib. Wir sind im Verfahren der erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung. Grundlage der heutigen Anhörung im mündlichen Stellungnahmeverfahren ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August 2015, zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind. Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Bristol-Myers Squibb, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und der vfa.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung zum einen Frau Dr. Aßmann, Frau Professor Dr. Märten, Frau Dr. Peil und Herrn Dr. Pfannkuche von Boehringer Ingelheim, Frau Reim von Medac, Frau Dr. Kupas von Bristol-Myers Squibb, Herrn Professor Dr. Grohé, dann Frau Dr. Hübner und Herrn Dr. Spehn von der AkdÄ, Herrn Professor Dr. Wörmann sowie Frau Vitzthum und Herrn Dr. Rasch vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen. Ist jemand nicht aufgerufen, der noch dasitzt? – Das ist nicht der Fall.

Wir werden uns heute selbstverständlich neben dem, was von Ihnen vorgetragen wird, sicherlich kurz mit der Fragestellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den unterschiedlichen Gruppen beschäftigen müssen, dann werden wir uns mit der Einschätzung des Schweregrades verschiedener Symptome wie Dyspnoe, Husten, Schmerz und Fatigue, schwerwiegend oder nicht schwerwiegend, beschäftigen müssen, dann mit der Fragestellung, inwieweit die Studienergebnisse eine Beurteilung der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen ermöglichen, weil diese Gruppe sehr heterogen zusammengesetzt ist. Zu diesem Punkt hat es in den Stellungnahmen, glaube ich, schwerpunktmäßig Erörterungen gegeben. Üblicher Hinweis: Wir führen wieder Wortprotokoll, deshalb jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen und die Mikrofone benutzen.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst Boehringer Ingelheim die Möglichkeit geben, kurz zusammenfassend auf das, was sie in ihrer schriftlichen Stellungnahme vorgetragen haben, einzugehen. Dann würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Herr Pfannkuche, bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Schönen guten Morgen, sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Anderthalb Jahre nach der letzten wissenschaftlichen Anhörung zu Giotrif freuen wir uns, heute uns mit Ihnen wieder über Giotrif/Afatinib austauschen zu können. Wie allen hier bekannt ist, wurde in den Tragenden Gründen zum letzten Beschluss vom 8. Mai 2014 festgehalten, dass der Beschluss auf ein Jahr befristet wird, da die Ergebnisse der LUX-Lung-3-Studie, auf der die Nutzenbewertung beruht, zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vollständig abgeschlossen war. Die konfirmatorische Analyse zum Gesamtüberleben lag zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei der Gruppe der seltenen Mutationen bestanden noch Unsicherheiten, die mit der neuen Analyse aufgelöst werden können.

Unserer Ansicht nach haben wir die Anforderungen mit unserem Dossier in der Stellungnahme erfüllt und können jetzt auf der Basis des neuen Datenschnitts und unter Berücksichtigung von

mehr als einem Jahr Erfahrung in der Versorgung mit einer höheren Aussagesicherheit erneut darlegen, dass eine Therapie mit Afatinib im Vergleich zu einer Chemotherapie, sei es mit Cisplatin plus Pemetrexed oder in der Kombination Cisplatin plus Gemcitabin, einen Zusatznutzen aufweist.

Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle noch einmal die Gruppe der Patienten mit einer Deletion-19-Mutation. Hier zeigt sich im neuen Datenschnitt ein Überlebensvorteil von mehr als einem Jahr bei weiteren Vorteilen hinsichtlich der Symptomatik und der Lebensqualität, was uns so auch aus dem Versorgungsalltag zurückgespielt wird.

Heute habe ich verschiedene Kolleginnen mit, die mich begleiten. Frau Dr. Aßmann ist bei uns federführend für das Frühbewertungsdossier verantwortlich gewesen, Frau Professor Dr. Märten ist bei uns auf der globalen Seite von der Medizin verantwortlich für den Wirkstoff Afatinib, und Frau Dr. Peil ist als Mathematikerin von der statistischen Seite mit für das Frühbewertungsdossier verantwortlich.

Für die heutige Anhörung sind aus unserer Sicht vier Punkte – neben den von Ihnen angesprochenen Punkten, Herr Vorsitzender – sehr wichtig. Zum Ersten wäre das, dass Afatinib das Überleben bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer Del19-Mutation sehr weitreichend verlängert und sich gleichzeitig bei der Lebensqualität und der Symptomatik bei Patienten mit häufigen Mutationen – das sind in diesem Fall Patienten mit der Deletion-19-Mutation oder mit der L858R-Mutation – Vorteile zeigen. Hieraus ergibt sich unserer Ansicht nach für die Patienten mit der Deletion-19-Mutation ein erheblicher und für die Patienten mit der L858R-Mutation ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Bei den seltenen Mutationen sollte nicht allein auf Basis der LUX-Lung-3-Studie die Bewertung stattfinden. Es handelt sich hier um eine sehr kleine und eine sehr heterogene Gruppe. Hier sollte die gesamte verfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens auch verwendet werden. In diesem Fall geht es um eine zusammenfassende Analyse der LUX-Lung-2-, LUX-Lung-3- und auch LUX-Lung-6-Studie. Hier ergibt sich unserer Ansicht nach auch ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die LUX-Lung-6-Studie ist nach unserer Ansicht nach wie vor supportiv im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Afatinib zu berücksichtigen. Darauf gehen wir später noch etwas detaillierter ein. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist unter Berücksichtigung der besten verfügbaren Datenlage abzuleiten.

Wenn wir uns die Begriffsbestimmungen in § 3 Abs. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung einmal anschauen, sehen wir, wie auch das IQWiG es festgehalten hat, für die Patienten mit der Deletion-19-Mutation einen erheblichen Zusatznutzen, der sich eben in erheblicher Verlängerung der Überlebensdauer von über einem Jahr begründet bei einer gleichzeitig deutlichen Verbesserung der Symptomkontrolle und Lebensqualität und bei einer weitgehenden Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Wir halten in diesem Zusammenhang auch die confirmatorische Analyse zum Gesamtüberleben für valide. Die längere Nachbeobachtung und auch eine größere Anzahl an Events sprechen für eine höhere Aussagesicherheit dieser confirmatorischen Analyse gegenüber dem zweiten Datenschnitt. Sie kann somit auch als Grundlage für die hier zu treffende Entscheidung herangezogen werden. Bei den Patienten mit einer seltenen Mutation handelt es sich, wie ich eben schon gesagt habe, um eine sehr kleine und auch eine sehr heterogene Gruppe. Wir haben hier in der LUX-Lung-3-Studie beispielsweise 26 Patienten im Afatinib-Arm und 11 Patienten im Cisplatin-plus-Pemetrexed-Arm, und diese Patienten verteilen sich auf 18

verschiedene seltene EGFR-Mutations-Typen. Aufgrund dieser sehr geringen Fallzahl sowie aufgrund eines unterschiedlichen Ansprechens, das wir in diesen Gruppen sehen, halten wir eine Betrachtung alleine auf der Basis der LUX-Lung-3-Studie für nicht sachgerecht. Zu diesen Aspekten wird Frau Professor Märten, wenn Sie gleich erlauben, noch weitere Punkte aus medizinischer Sicht aufnehmen.

Hinsichtlich der LUX-Lung-6-Studie möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass es sich hier um eine Schwesterstudie zur LUX-Lung-3-Studie handelt und dass diese konsistente und gleichgerichtete Effekte aufweist und aus diesem Grunde zur Beurteilung von spezifischen Aspekten herangezogen werden kann.

Zum letzten Punkt, den Patientenzahlen, wird Frau Dr. Aßmann im weiteren Verlauf ein paar Punkte ausführen, wie unserer Ansicht nach weiter vorgegangen werden sollte.

Ich möchte an dieser Stelle mit den einleitenden Worten aufhören. Ich denke, ich habe einen kurzen Überblick über die Themen gegeben, die für uns sehr wichtig sind, und würde an dieser Stelle, wenn Sie erlauben, an Frau Professor Märten übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Märten.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Vielen Dank, Herr Pfannkuche, für die einleitenden Worte. Wie schon gesagt, ich würde gerne die Daten nach dem dritten konfirmatorischen Datenschnitt aus medizinischer Hinsicht beleuchten. Ich glaube, für die ganze Firma sprechen zu können, dass wir sehr stolz auf die Daten sind, die wir gerade in der Deletion 19 zeigen können. Bis zu diesem Datenschnitt gab es keine zielgerichtete Therapie, die jemals einen Überlebensvorteil bei EGFR-mutierten Patienten hat zeigen können. Dementsprechend war und ist unsere positive Einschätzung der Verlängerung des Gesamtüberlebens von über einem Jahr, denke ich, nicht zu hoch gegriffen. Wir sind stolz darauf und freuen uns darüber, Patientenleben im Median von 21 Monaten auf 33,3 Monate verlängert zu haben.

Herr Pfannkuche hat es auch schon angesprochen: Wir haben die asiatische Schwesterstudie, LUX-Lung-6. Diese Studie hat die gleiche Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt, in diesem Fall von 13 Monaten. Diese Studie wurde von der EMA als derart wichtig und unterstützend eingeschätzt, dass sie in der gerade in der Überarbeitung befindlichen Fachinformation auf Wunsch der EMA Eingang finden wird. Wir haben bei den Patienten mit Deletion 19 nicht nur diese einmalige und hervorragende Verlängerung des Gesamtüberlebens. Wir haben bei diesen Patienten auch die statistisch hoch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Ich denke, sehr wichtig auch aus Patientensicht: Wir sehen bei diesen Patienten bei den präspezifizierten und stark belastenden tumorassoziierten Symptomen Husten, Atemnot und Schmerz zum einen eine Verlängerung bis zur Zeit zur Verschlechterung dieser Symptome, wir sehen aber auch eine statistisch signifikante Verbesserung dieser Symptome. Ich glaube, jeder von uns kann sich in etwa vorstellen, wie belastend gerade das Symptom der Atemnot sein kann, dass da eine Verbesserung aus Patientensicht wirklich von größter Relevanz ist.

Wir haben auch die Patienten mit Exon 21, der L858R-Mutation. Bei diesen Patienten konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden. Wir sehen aber auch eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Wir sehen auch hier identisch zu den Daten mit der Deletion 19 in beiden Studien, in der LUX-Lung-3- wie auch in der LUX-Lung-6-Studie, eben die Verlängerung bis zur Verschlechterung der Symptome und auch bei mehr Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome.

Die dritte Gruppe, eine kleine Gruppe, 11 Prozent in beiden Studien, hat diese sogenannten seltenen Mutationen. Es handelt sich hierbei um eine sehr heterogene Gruppe. Wir haben deshalb gesagt, wir möchten die größte Evidenz, die es dazu gibt, zusammentragen, haben dementsprechend unsere Daten aus der einarmigen Studie LUX-Lung 2 – das war damals die Proof-of-Concept-Studie –, aus der LUX-Lung-3- und der jetzt schon oft zitierten LUX-Lung-6-Studie zusammengefasst, haben damit 75 Patienten, die mit Afatinib behandelt wurden. Das ist der weltweit größte Datensatz zur Behandlung von Patienten mit seltenen Mutationen mit einem EGFR-TKI. Bei diesen 75 Patienten konnten wir drei verschiedene Gruppen ausmachen. Wir haben zum einen – jetzt wird es leider sehr molekularbiologisch komplex, das ist aber bei diesen Patienten die Realität – eine Gruppe mit Punktmutation oder Duplikation in den Exon 18 bis 21. Das war die Hälfte der Patienten, 38 von 75. Bei diesen Patienten sehen wir sowohl Response-Raten von über 70 Prozent und progressionsfreies Überleben von ungefähr einem Jahr, also identisch zu der großen Gruppe der sogenannten gewöhnlichen, Common Mutations Del19 und L858R. Daneben gibt es zwei weitere Gruppen: Patienten mit De-novo-T790M-Mutation und Patienten mit Exon-20-Insertion. Die eine Gruppe hat 14 Patienten, die andere 23. Sie merken, die Fallzahlen werden klein. Auch bei diesen Patienten sehen wir Effekte klinischer Aktivität von Afatinib, aber deutlich weniger ausgeprägt als in der Gruppe 1 mit den Punktmutationen und Duplikationen. Wir sehen bei diesen Patienten in Gruppe 2 und 3 aber auch Tumorkontrollraten von knapp zwei Drittel, 64 bzw. 65 Prozent, und wir sehen dort auch Patienten mit progressionsfreiem Überleben von mehr als einem Jahr und Gesamtüberleben von mehr als 30 Monaten, sodass wir aufgrund der Heterogenität dieser Patienten zu dem Schluss kommen: Auch in diesen beiden Gruppen gibt es Patienten, die von der Therapie mit Afatinib profitieren.

Das Ganze wird unterstützt von einer Publikation, die vor zehn Tagen erschienen ist. Das war ein Datensatz aus dem deutschen Compassionate Use Program. Hier wurden 60 Patienten mit seltenen Mutationen noch einmal getrennt beobachtet. Auch dort sehen die Autoren ein progressionsfreies Überleben, das nicht weit unter dem der Patientengruppe mit den Common Mutations ist, und auch hier Tumorkontrollraten bei 60 Prozent der Patienten.

Aus der medizinischen Sicht möchte ich daher zusammenfassen: Es ist erstmalig, einmalig und, ich denke, auch wirklich eindeutig gezeigt, dass die Patienten mit Deletion 19 einen Gesamtüberlebensvorteil von mehr als einem Jahr haben. Dies ist in zwei unabhängigen Studien bestätigt. Dies ist ein klinisch relevanter, patientenrelevanter Meilenstein, der erreicht wurde. Für die Patienten mit Exon 21 sehen wir auch eine ganz klare Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Auch Patienten mit seltenen Mutationen profitieren von einer Therapie mit Afatinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ist damit der einleitende Vortrag beendet? – Darf ich sofort anknüpfend an das Letzte eine Frage an die AkdÄ stellen? Sie sehen bei den L858R-EGFR-Mutationen eher einen Trend hin zum Schlechteren. Sie sagen, es gibt schlechtere Ergebnisse zum Überleben, die auch nicht durch Ereignisse im Bereich der Symptome aufgewogen werden. Können Sie dazu vielleicht drei, vier Takte sagen, Herr Dr. Spehn?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): In der Gruppe der AkdÄ waren wir uns einig darüber, dass die Stratifikation nach Mutationstyp plausibel ist und angewendet werden sollte, dass, auch wenn es sich um Subgruppenanalysen handelt, wir das als angemessene Grundlage für die Bewertung sehen. Was Frau Märten und Herr Pfannkuche gesagt haben, ist, dass ein ausgeprägter Überlebensvorteil in der Subgruppe mit Deletion 19 unter der Gabe von Afatinib auftritt im Vergleich

zur Chemotherapie. Die Gesamtgruppe der LUX-Lung-3-Studie zeigte keinen Vorteil im Überleben, sondern nur einen Vorteil im progressionsfreien Überleben. Das Besondere hier ist, dass bei der Auswertung nach Mutationstypen dann auf einmal ganz andere Resultate herauskommen. Aber – das konnten wir dem Protokoll der letzten Sitzung vor anderthalb Jahren entnehmen – der Vorteil in der einen Subgruppe muss statistisch von einem gegenläufigen Trend in anderen Subgruppen begleitet werden. Das sehen wir auch hier. Wenn wir den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben der LUX-Lung-3-Studie betrachten, dann sehen wir, es ist für Deletion 19 13,5 vs. 5,5 Prozent, für die L858R-Mutation 10,8 vs. 8,1 Prozent. Das Erste, bei Deletion 19, ist hoch signifikant, bei der L858R-Mutation ist es nicht signifikant. Der p-Wert ist 0,2, und die Hazard Ratio ist nur 0,7. Das heißt, der Effekt auch im primären Endpunkt ist deutlich geringer. Wenn wir jetzt gesagt hätten, primärer Endpunkt ist das Abschneiden in den Subgruppen, dann wäre die LUX-Lung-3-Studie für die L858R-Mutation – um die geht es uns – negativ gewesen.

Der nächste und entscheidende Punkt ist, dass in der Auswertung der Überlebenszeiten in der LUX-Lung-3-Studie das Überleben für die Patienten mit Deletion 19 mehr als ein Jahr länger war als in der Chemotherapiegruppe, dass aber in der L858R-Gruppe 28 Monate unter Afatinib vs. 40 Monate unter Chemotherapie sind. Die Hazard Ratio ist hier 1,3, dieser numerische Unterschied ist also wohl auch durch die kleinere Gruppe sehr hoch. Aber es ist ein Trend zuungunsten von Afatinib im Überleben bei dieser Subgruppe vorhanden.

Wir haben uns auch die LUX-Lung-6-Studie als confirmatorische Studie angesehen. Da stimmen wir, Herr Pfannkuche und Frau Märten, überein. Es ist für diesen Punkt confirmatorisch. In der LUX-Lung-6-Studie: Überleben bei Deletion 19, Afatinib 31 Monate, Chemotherapie 18 Monate – auch gut ein Jahr und hoch signifikant. In der LUX-Lung-6-Studie: Überleben bei L858R 19,6 Monate unter Afatinib, 24 Monate unter Chemotherapie, wiederum eine Hazard Ratio von 1,2. Das ist nicht signifikant, aber das ist eine vergleichbare Studie. Wir sehen den Unterschied in der Gemcitabin-Dosis als nicht so entscheidend an. Das ist 1.000 mg vs. 1.250 mg. Bei Gemcitabin sind die Zeit, in der es gegeben wird, und der Spiegel fast wichtiger als die Dosis. Wir sehen also den Unterschied in der Gemcitabin-Dosis als nicht so relevant, dass wir deswegen die LUX-Lung-6-Studie außen vor lassen wollen. Hier ist in zwei ähnlich gelagerten Studien der gleiche Effekt, dass in der Untergruppe mit L858R-Mutation kein Vorteil im Überleben da ist, sondern ein Trend zu einem schlechteren Gesamtüberleben.

Man kann noch anmerken, dass die Patienten in der L858R-Gruppe ohnehin eine bessere Prognose haben. Es ist denkbar, dass man mit Afatinib und den anderen TKIs die schlechte Prognose der Deletion-19-Patienten normalisiert und etwa auf den Level der L858R bringt. Aber nach den vorliegenden Daten verbessern wir bei den L858R-Patienten das Überleben nicht. Das ist der Hauptgrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. Ich sehe jetzt zwei Wortmeldungen, beide von Boehringer. Zunächst Frau Dr. Peil.

Frau Dr. Peil (Boehringer): Ich möchte darauf eingehen, warum die Differenz im medianen Überleben zwischen den beiden Armen so groß erscheint, obwohl wir hier keine Signifikanz sehen. Dazu ist es wichtig, zu sehen, dass das mediane Überleben nur ein Punkt auf der Überlebenskurve ist. Ich möchte einladen, sich dazu die Kaplan-Meier-Kurven etwas genauer anzusehen. Wer das gerade vorliegen hat, das ist in unserem Dossier in Modul 4 auf Seite 227 oder in der IQWiG-Bewertung auf Seite 111. Hier sieht man, dass gerade um das mediane

Überleben ein Plateau entsteht, das daher kommt, dass hier sehr viele Patienten gerade zu diesem Zeitpunkt zensiert wurden. Man sieht schon, dass die Kurve der Vergleichstherapie weiter rechts liegt als die Kurve für Afatinib, aber man sieht, dass in der Vergleichstherapie dieses artifizielle Plateau ist. Die Kurven liegen nicht so weit auseinander, wie es der Median suggeriert, bzw. das mediane Überleben überschätzt hier den Effekt. Das ist im Gegensatz zu der Kurve, die wir für die Del19-Mutation sehen. Hier sehen wir, dass sich die Kurven ganz klar trennen und über die gesamte Zeit getrennt bleiben. – Zu den medizinischen Aspekten kann vielleicht Frau Professor Märten etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir zunächst Frau Märten.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich möchte zum einen den von Frau Peil genannten Datensatz dahin gehend unterstützen, dass wir bei der L858R-Gesamtüberlebenskurve im Cisplatin-plus-Pemetrexed-Arm – das sind 47 Patienten – auch noch die Situation haben, dass 6 Patienten „lost to follow-up“ sind und 8 Patienten genau beim Median zensiert sind. Dementsprechend ist die reine Fokussierung auf die Mediane wahrscheinlich nicht der sinnvollste Ansatz.

Ich möchte ganz allgemein zu der Einschätzung der L858R anmerken, dass die gesamte Literatur ganz klar belegt, dass Patienten mit L858R eine deutlich schlechtere Prognose haben als Patienten mit Deletion 19. Der Sachverhalt wurde eben genau andersherum dargestellt. Wir sehen das bei den Studien mit Erstgeneration-TKIs, wir sehen es bei IPASS, wir sehen es bei EORTC, wir sehen es bei WJTOG3405, wir sehen es bei NEJ002, wir sehen es bei der ENSURE: Patienten mit L858R haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit Deletion 19.

Es wurde darauf abgehoben, dass der PFS-Vorteil für die L858R nicht gesehen wurde. Das ist so nicht gänzlich korrekt. Wir haben – auch da möchte ich den Datensatz korrigieren –: Das PFS in der LUX-Lung-3-Studie war 10,8 Monate vs. 8,1, Monate, nicht vs. 8,8 Monate. Es stimmt, der p-Wert war nicht statistisch signifikant im unabhängigen Review der Daten. Gehen wir auf das Investigator Assessment, haben wir hier eine Signifikanz vorliegen. Wir haben auch eine Signifikanz in der LUX-Lung-6-Studie im Independent Review für das progressionsfreie Überleben von L858R-Mutationen vorliegen. Ich möchte hier noch einmal die ganz klar verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome Husten, Atemnot und Schmerz als auch den signifikanten Anteil von Patienten, die eine Verbesserung dieser Symptome haben, betonen. – Das wäre es von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Um darauf zu antworten: Wir haben die Kaplan-Meier-Kurven auf Seite 227 und für LUX-Lung 6 auf Seite 230 gesehen. Da ist es so, dass sich für L858R die Kurven an keiner Stelle treffen. Die liegen nicht weit auseinander. Wir sprechen auch nur von einem Trend. Das ist nicht signifikant, das ist uns bewusst. Aber bei der L858R treffen sich die Kurven gar nicht, und in der LUX-Lung-6-Studie treffen sie sich nach 33 Monaten das erste Mal, und dann laufen sie etwa gleich. Ob da ein Plateau bei den drei Patienten am Ende herauskommt, wissen wir nicht. Die 10,8 Monate vs. 8,1 Monate beim progressionsfreien Überleben, haben wir, glaube ich, korrekt zitiert. Das sind diese 2,7 Monate. Dies ist in der LUX-Lung-3-Studie mit einer Hazard Ratio von 0,73 und einem p-Wert von 0,19 angegeben. Wenn jetzt eine spätere Berechnung Signifikanz gezeigt hat, gut, aber dann bleibt, dass der Vorteil im

progressionsfreien Überleben vielleicht grenzgradig irgendwann signifikant wird, aber ein Trend ist und nicht hoch ist und das Gesamtüberleben eben nicht besser ist. Es gibt keinen Beleg dafür, dass bei der L858R das Gesamtüberleben schlechter ist. Aber es gibt zwei Studien parallel, die einen Trend zum Schlechteren zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen seitens der Bänke, seitens der Patientenvertretung? Wer möchte? – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe kurz eine Frage an Frau Märten. Ich glaube, Sie hatten gerade eben die wahrscheinlich gepoolten Daten von LUX-Lung 6 und LUX-Lung 3 bezüglich der seltenen Mutationen, diese 70 Patienten, vorgelesen. Aktuell betrachten wir nur die LUX-Lung-3, und Sie hatten gesagt, dass da auch Patienten dabei sind, die 30 Monate überleben. Man muss aber natürlich sagen, dass die Ergebnisse, die wir für die LUX-Lung 3 haben, 15 Monate vs. 40 Monate sind. Es ist auch hier der Median. Das heißt, es gibt welche, die im Vergleichsarm länger überleben als im Afatinib-Arm. Das heißt, selbst wenn 30 Monate unter Afatinib dabei sind, dann gibt es natürlich, damit 15 herauskommt, einige, die deutlich weniger als 15 Monate im Median überleben. Es sind wenige Zahlen, es sind wenige Patienten, das ist klar. Aber die Frage ist, wie der einzelne Arzt später differenzieren würde. Es gibt ja bei den drei Subgruppen bei den seltenen Mutationen, die Sie identifiziert haben, nur wenige Daten, um zu sagen, welchen mit den seltenen Mutationen genau ich jetzt behandle. Die T790M, da sind wir uns, glaube ich, einig, sind in der Regel erworbene Mutationen. Die würde man in keinem Fall, wenn sie vorliegt, noch einmal behandeln. Aber die Frage ist, ob diese Daten trotz des Trends, den wir in der Gesamtpopulation haben, suggerieren würden, einzelne Patienten mit Afatinib zu behandeln, obwohl es Anhaltspunkte gibt, dass die Gesamtgruppe ein schlechteres Überleben hat. Mir geht es darum, wie der einzelne Arzt bei den seltenen Mutationen in diesem Fall vorgehen sollte. Dies wäre meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet darauf? – Zunächst Herr Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt, den Sie angesprochen haben. Die seltenen Mutationen stellen momentan ein extrem heterogenes Patientengut dar, das sehr unterschiedlich anspricht. Die Frage, wie der behandelnde Kollege dann damit umgeht, ist natürlich Gegenstand aktueller Prüfungen. Aber es sollte eine Einzelfallentscheidung sein. Dass man grundsätzlich Afatinib als medikamentöse Option nicht zur Verfügung hat, wäre sehr schade, das muss man sagen. So ist auch unsere Stellungnahme. Es ist eine Gruppe von Patienten, die wird sich in wenigen Jahren besser verstehen lassen, aber momentan sollten wir die Option haben, im Einzelfall zu entscheiden, ob Afatinib bei einer seltenen Mutationen von Nutzen ist. Das zeigt auch die Datenmenge aus dem großen Compassionate Use Program: dass erhebliche Patientenpopulationen in dieser seltenen Gruppe davon doch profitieren können. Das ist sicherlich eine Einzelfallentscheidung, die der Prüfung in diesem sehr komplexen Bild unterliegt. T790M-Mutationen spielen da eine zusätzliche Rolle.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bezüglich der seltenen Mutationen ist es formal so, dass die Analyse nicht als Diagnostik vorgeschrieben ist. Andererseits wissen wir, dass viele Labors das NGS, also das Next Generation Sequencing, anbieten. Unsere Position ist relativ klar: T790M nicht indiziert. Ich glaube, so sollte es auch irgendwo stehen. Da muss man keinen

Nutzen bewerten. Die profitieren nicht. Die sind nicht alle akquiriert. Es gibt Leute, die scheinen die spontan zu bilden. Aber wir sollten die, glaube ich, nicht damit behandeln. Da sind wir uns einig. Es gibt Studien, in die man diese Leute hineinnehmen kann. Die sind relativ offen. Man kann in diese Studien Patienten mit diesen resistenz- mutationsgerichteten Medikamenten aufnehmen.

Patienten mit Punktmutationen oder Duplikationen sind eine kleine Gruppe, aber die haben Remissionsraten von 71 Prozent. Das ist von Yang im *Lancet Oncology* publiziert. Das macht zumindest einen guten Eindruck. Das ist in der Heterogenität auf der positiven Seite. Bei den Exon-20-Insertionen sind die Daten schlecht. Die Remissionen liegen unter 20 Prozent. Da sehen wir, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Die Daten sind, finde ich, zu dünn. Man kann argumentieren, dass man es bei Patienten vielleicht versuchen kann. Bei den TKIs haben wir den Vorteil, dass wir innerhalb von wenigen Tagen wissen, ob die Leute darauf ansprechen. Das ist dramatisch. Die sprechen innerhalb von Tagen bis Wochen an. Das heißt, man verliert nicht viel Zeit, wenn man sie damit behandelt, aber wir finden die Daten dazu zu dünn.

Dann gibt es andere, wo es offen ist. Vielleicht sollte ich trotzdem noch zu der Diskussion der AkdÄ ergänzen – das macht sich unter Ärzten jetzt nicht gut, aber sei es so –: Die Position der AkdÄ in diesem Punkt ist nicht die, die die S3-Leitliniengruppe der AWMF und auch andere Leitliniengruppen eingenommen hat. Die Analyse der Trends, die Sie zeigen, ist nicht identisch mit dem, was Leitliniengruppen zurzeit sagen. Ich muss da zumindest vorsichtig andeuten, dass da unterschiedliche Interpretationsmöglichkeiten da sind. Praktisch sind wir auch bei den L858R-Mutationen so beeindruckt: Die Überlebenszeit ist deswegen so schwer zu analysieren, weil 70 Prozent Crossover in den Studien stattgefunden hat. Das heißt, bei der Deletion 19 ist es deswegen so dramatisch beeindruckend, weil wir hier zeigen können, dass eine frühe Behandlung mit dem TKI einen Unterschied macht, während wir bei den anderen sehen, es macht vielleicht keinen Unterschied, ob man Erst- oder Zweitlinie mit dem TKI macht. Dann sagen die Leitlinien: Weil die so viel besser verträglich sind als platinhaltige Chemotherapie, fängt man damit an, und wenn die Leute nicht ansprechen, dann sehen wir das schon nach ein paar Wochen, dann muss man eben wechseln. – Deswegen haben sich die Leitliniengruppen alle dafür entschieden, die TKIs als Erstlinie zu empfehlen: weil sie so viel besser verträglich sind und auch auf Symptome wie Dyspnoe signifikante Unterschiede machen. Dass sie trotzdem biologisch unterschiedlich sind, ist zu respektieren. Ich glaube, das muss sich auch in der Subgruppenbildung abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Eyding, eine Nachfrage dazu.

Herr Dr. Eyding: Ich habe zwei Nachfragen. Zum einen geht es um die kleine Gruppe der Mutationen. Frau Märten hat jetzt die einzelnen Studienarme aus den randomisierten Studien und den nicht randomisierten Studien zusammengefasst. Es wäre eigentlich möglich, gerade auch bezüglich des relevanten Endpunkts – wir reden über einen potenziellen Überlebensnachteil der kleinen Gruppe – darüber zu sprechen, wie sich das aus der Zusammenfassung der randomisierten Studien im Vergleich zu den entsprechenden Mutationen im Kontrollarm ausnimmt, nicht nur bezüglich Respondern, sondern auch bezüglich des Überlebens. Ich habe noch nicht ganz verstanden – es wäre interessant, dies zu wissen –, ob man da schon jetzt eine Mutation ausnehmen kann, die diesen Nachteil, diesen potenziellen Nachteil oder den Trend zum Nachteil bezüglich des Gesamtüberlebens nicht hat, also dass man die LUX-

Lung 2 einmal außen vor lässt und sich nur auf den randomisierten Vergleich verlässt. – Das wäre die eine Frage zu der seltenen Gruppe.

Dann habe ich noch eine Frage zu der L858R. Was würde denn herauskommen, wenn man die beiden Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 bezüglich des Gesamtüberlebens zusammenfassen würde? Wir haben gehört, wir haben zwei Trends zu einem ungünstigen Effekt. Wir haben keinen so großen Dosisunterschied. Es wäre trotzdem interessant, zu wissen, ob das metaanalytisch nicht dazu führt, dass der Überlebensnachteil in der Gruppe sogar signifikant würde. Wenn Sie das beantworten könnten, wäre ich dankbar. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Märten, bitte.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich fange mit Ihrer letzten Frage an. Wenn wir die Daten zu L858R poolen, ist das Ergebnis gleich. Wir sehen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Armen.

Lassen Sie mich jetzt zu den seltenen Mutationen kommen. Wir hatten erklärt, warum wir denken, dass das Zusammenfassen der Daten der gesamten Evidenz sinnvoller ist, als auf Studienebene einzeln zu schauen. Herr Pfannkuche hat die Daten auch genannt. Wir haben in der LUX-Lung-3-Studie 11 Patienten im Chemo-Arm, 26 im Afatinib-Arm, das heißt insgesamt 37 Patienten. Das ist eine sehr dünne Datenlage. Sie sehen, wir haben diese Daten auch noch zu untergliedern. Zu slicen und zu dicen, erschien uns nicht sinnvoll. Wir sehen keine Signifikanz zuungunsten Afatinib. Ich möchte betonen, dass durch die Hinzunahme der LUX-Lung-2-Daten – das sind 22 Patienten, die wir in dieser einarmigen Studie hatten – wir erst einmal zu einem großen Datensatz von 75 Patienten kommen, die uns überhaupt ermöglichen, für diese Patientengruppe in ihrer Heterogenität mit all ihren – da stimme ich Ihnen völlig zu – Limitationen ein Bild zu generieren, das für die Gruppe 1, die die Hälfte der seltenen Mutationen ausmacht, denke ich, ein einheitliches Bild gibt. Auch Herr Wörmann hat es angesprochen: Bei der Gruppe 2 und 3 – wie gesagt, das sind nicht die akquirierten T790M, sondern die de-novo T790M und die Exon-20-Insertionen – fällt es uns auch schwerer, ein klares Bild zu gewinnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Wenn ich es richtig verstanden habe, waren in der LUX-Lung-6-Studie auch die seltenen Mutationen enthalten. Ich hatte gerade danach gefragt, nur den randomisierten Vergleich aus LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 hier zu präsentieren und LUX-Lung 2 außen vor zu lassen. Das sind auch nur 22. Dann wären wir halt bei 53 Patienten, die wir jetzt betrachten, nicht 75. Aber dann hätten wir wenigstens eine kontrollierte Betrachtung. Das ist für mich viel relevanter, als sich jetzt die einzelnen Responderaten der einzelnen Mutationen in den einzelnen Armen anzuschauen. Ich teile nicht, dass das jetzt die relevante Gesamtevidenz ist, sondern ich würde immer die kontrollierte Evidenz als viel relevanter ansehen. Wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten, wäre ich Ihnen dankbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Peil.

Frau Dr. Peil (Boehringer): Wir haben natürlich auch darüber nachgedacht, ob wir diese beiden Studien poolen können. Für uns ist das entscheidende Kriterium, dass die Vergleichsarme unterschiedlich sind. Deswegen sehen wir hier nicht die Möglichkeit, die Daten wirklich zu

poolen, und bevorzugen, nur den Afatinib-Arm über mehrere Studien hinweg zu betrachten. Ich denke, eine gepoolte Analyse müsste mit genauso viel Vorsicht interpretiert werden.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns das in der Leitliniendiskussion angesehen. Das Problem der Studien ist, dass es eine 2 : 1-Randomisierung war. Dadurch sind die Vergleichsarme schwach. Das können wir nachträglich nicht ändern, aber das macht es so mühsam, und deswegen haben wir darauf verzichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal eine Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Es ist keine Nachfrage, sondern ein Kommentar. Ich finde es immer noch besser, einen schwachen Kontrollarm, der randomisiert zustande gekommen ist, zu betrachten, als unkontrollierte Studien. Das ist aus meiner Sicht einfach das bessere Vorgehen, auch wenn es natürlich mit Vorsicht zu genießen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich wollte kurz auf den Hinweis auf die Leitlinien eingehen. Die Leitlinien kennen wir alle. Nur: In den Leitlinien wird der Heterogenität der EGFR-Mutierten überhaupt nicht Rechnung getragen, auch nicht in der aktuellen von der NCCN. Die haben das gar nicht drin. Die haben das noch nicht einmal für die T790M drin. Ich habe es so verstanden, dass das die Einzige ist, die Sie ausnehmen würden. Wir sehen keinen Beleg dafür, dass die L858R-Mutation einen Überlebensnachteil hat. Einen Beleg sehen wir nicht, aber wir sehen einen Trend, und wir sehen keinen Hinweis und auch keinen Anhalt dafür, dass diese Patienten länger leben. Der Trend lässt uns das Ganze sehr vorsichtig beurteilen. Der Trend ist ja ungünstig. Die Leitlinien haben das noch gar nicht aufgenommen. Aber gerade bei dieser Gruppe ist doch im Augenblick die Diskussion überhaupt erst angesprungen, dass der Heterogenität dadurch Rechnung getragen wird, dass unterschiedliche Medikamente bei verschiedenen Mutationen gegeben werden. Wenn wir auf der einen Seite anerkennen, dass bei der Deletion 19 der Überlebensvorteil ausgeprägt ist, wenn wir die Diskussion als Subgruppe zulassen – ich finde, dass man das zulassen soll, das ist plausibel –, dann müssen wir auch sehen, was dann in den anderen an möglichem negativem Effekt ist.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte jetzt auf einen anderen Punkt eingehen, und zwar auf den dritten Datenschnitt vs. den zweiten Datenschnitt. Was ist weniger verzerrt, oder was sollte man heranziehen? Wenn es zu dem gerade Besprochenen noch Diskussionsbedarf oder Anmerkungen gibt, würde ich meine Wortmeldung zurückstellen und dann fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich dazu noch Frau Märten und Herrn Verölygi das Wort geben.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Vielen Dank. – Ich möchte noch kurz das Bild zur Datenlage bei L858R komplettieren. Ich weise auf das PFS und die Patient Reported Outcomes hin. Dann kommt der Blick über den Tellerrand: Wie ist die Datenlage generell zu EGFR-TKIs, die Standard of Care in allen Leitlinien weltweit sind? Dort sehen wir für die L858R-Mutation

für die Erstgeneration-TKIs bezüglich des Gesamtüberlebens für alle eine Hazard Ratio über 1, das geht hoch bis zu 1,4 für Gefitinib in der IPASS-Studie. Das spiegelt die schlechtere Prognose der L858R-Patienten wider und ist etwas, was uns seit langem bekannt ist. Dass wir bei dieser Patientengruppe im Gesamtüberleben eine Hazard Ratio über 1 haben, ist bekannte Evidenz und hat trotzdem zu einem, denke ich, begründeten Einzug der Therapie für Patienten mit L858R-Mutation geführt für alle EGFR-TKIs. Das ist ein altbekanntes Phänomen und auch nicht Afatinib-spezifisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi dazu.

Herr Dr. Vervölgyi: Auch ich wollte auf die seltenen Mutationen eingehen und unterstreichen, was Herr Eyding eben gesagt hat. Es wäre auch meine Frage gewesen, welchen Stellenwert die einarmigen Studien im Vergleich zu einer stratifizierten randomisierten Auswertung haben. Im Endeffekt haben wir diese drei Studien, wo keine Daten zur Vergleichstherapie gegenübergestellt werden. Das heißt, die sind sicherlich deutlich unsicherer als der randomisierte Vergleich, was aus unserer Sicht bedeutet, dass die LUX-Lung-3-Studie immer noch die beste Evidenz darstellt und – das ist das, was Frau Müller ansprechen wollte – man sich fragen muss, welchen Stellenwert jetzt der dritte im Vergleich zum zweiten Datenschnitt hat. Deswegen wäre meine Frage wiederum in diese Richtung gehend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Peil.

Frau Dr. Peil (Boehringer): Entschuldigung, es war die Frage nach dem dritten und zweiten Datenschnitt? – Für uns ist wichtig, zu sehen, dass der dritte Datenschnitt der im Protokoll präspezifizierte US-Datenschnitt ist. Wir haben ihn durchgeführt, um das Gesamtüberleben zu beurteilen. Zum zweiten Datenschnitt waren gerade einmal etwas mehr als 50 Prozent der Patienten verstorben, zum dritten Datenschnitt waren schon über 60 Prozent der Patienten mit einem Ereignis für die Überlebenszeit. Dadurch bekommen wir sehr viel robustere Schätzer für die Überlebenszeitkurven aus dem dritten Datenschnitt. Deshalb ist für uns der dritte Datenschnitt der validere und die robustere Schätzung für die Überlebenszeitkurven. Ich denke, deshalb sollte der dritte Datenschnitt dem zweiten vorgezogen werden. Er ist mindestens so valide wie der zweite Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Darauf würde ich gerne eingehen. Klar, der dritte Datenschnitt hat eine längere Beobachtungszeit. Es sind jetzt auch nicht – ich sage einmal – extrem viel mehr Ereignisse aufgetreten. Von 50 Prozent auf 60 Prozent ist der Schritt nicht so groß. Zur Sicherheit der beiden Datenschnitte an sich. Klar, der dritte war auch präspezifiziert, der zweite war ein von Externen getriggert Datenschnitt. Von daher ist erst einmal nicht zu erwarten, dass hier ergebnisgesteuert irgendwie etwas ausgewertet worden ist. Wir haben nun einmal die erhöhte Unsicherheit aufgrund der – Sie hatten es gesagt – höheren Rate an Behandlungswechseln etc. Wir müssen aufpassen. Wir sind hier bei den seltenen Mutationen. Der p-Wert ist bei 0,054. Das heißt, ein einziger Patient kann hier den Unterschied zwischen Signifikanz und Nichtsignifikanz machen. Deswegen ist es aus unserer Sicht ohne Frage, dass man nicht den einen Datenschnitt alleine betrachten kann. Man muss das in der Gesamtheit betrachten. Das heißt, der signifikante Unterschied in dieser – ich gebe zu: heterogenen – Gruppe – aber es ist nun einmal die beste Evidenz – muss aus unserer Sicht berücksichtigt werden.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Es ist teilweise schon diskutiert worden. Ich wollte eine ganz grundsätzliche Frage stellen, insbesondere an die medizinischen Experten. Was uns zuerst aufgefallen ist, als wir diese Auswertung gesehen haben, die jetzt den eben geplanten dritten Datenschnitt berücksichtigt, im Unterschied zur letzten Auswertung, die die von der EMA geforderte Zwischenauswertung vom Januar 2013 berücksichtigt hat, ist, dass wir hier ein aus meiner Sicht ganz ungewöhnliches Phänomen haben. Wir haben eine höhere Crossover-Rate, das ist richtig. Üblicherweise sehen wir bei Wirksamkeitsvorteilen, dass, wenn eine höhere Crossover-Rate da ist, sich der Unterschied abschwächt, und wir gehen dann tendenziell auch von einer Unterschätzung der Wirksamkeit mit zunehmendem Crossover aus. Hier haben wir aber ein, ich würde fast sagen: umgekehrtes Phänomen. Die Survival-Vorteile sind mit zunehmendem Crossover zumindest in zwei Subgruppen oder eigentlich in allen Subgruppen vom Trend her größer geworden. In der Subgruppe mit der Deletion 19 haben wir jetzt eine über 50-prozentige Survival-Verlängerung, und die trägt insgesamt über ein Jahr, also über zwölf Monate. In der Subgruppe anderer Mutationen hatten wir vorher einen Nachteil, und der ist jetzt nicht mehr signifikant. Wir haben jetzt nur noch einen Trend. Meine Frage ist einfach – Herr Wörmann sprach das schon kurz an, indem er den Stellenwert insbesondere in der früheren Therapie von Afatinib betonte –: Haben Sie irgendeine Hypothese aus fachlicher Sicht hierfür? Denn es ist ein ungewöhnliches Phänomen, und ich denke, man sollte es berücksichtigen. Unser übliches Vorgehen ist: Höhere Crossover-Rate, höhere Verzerrung, wir unterschätzen den Effekt eher. – Hier haben wir ein anderes Phänomen. Ich denke, das sollten wir diskutieren, unabhängig davon, ob ein Datenschnitt präspezifiziert war oder nicht, um das entsprechend zu berücksichtigen. Das IQWiG hat sich hier ja entschieden und sagt, zumindest für die anderen Mutationen halten wir den zweiten Datenschnitt für weniger verzerrt. Wir haben natürlich mit unserer Befristung auch explizit den dritten Datenschnitt sehen wollen. Das wäre ein Punkt, den ich hier gerne diskutieren würde. Nachher kommen noch zwei andere, aber das wäre, finde ich, erst einmal wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Frau Professor Märten.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich möchte zum einen betonen, dass wir den dritten Datenschnitt aus den von Frau Peil angeführten Gründen wirklich für den robusteren halten. Es war der präspezifizierte. Wir haben 60 Prozent Ereignisse vs. 50 Prozent Ereignisse beim zweiten Datenschnitt. Es ist für uns der relevante Datenschnitt für die Betrachtung des Gesamtüberlebens. Sie sprechen natürlich einen wichtigen Punkt an. Wir haben insgesamt 75 Prozent Crossover der Patienten, die mit Cisplatin plus Pemetrexed begonnen haben, zu einem EGFR-TKI. Es wurde lange in der Community diskutiert, dass man durch das Crossover ein Gesamtüberleben nur schwer zeigen kann. Dementsprechend groß ist unsere Freude darüber, diesen eklatanten Gesamtüberlebensvorteil in der Deletion 19 zeigen zu können.

Wir können trefflich darüber spekulieren, wie dieser Effekt zustande kommt. Ich denke, es kommt natürlich durch die Substanz. Wir sprechen bei Afatinib von einem Zweitgenerations-TKI, der irreversibel bindet, der eine gesamte Familie targetet. Das ist der Unterschied zu den Erstgenerations-TKIs. Ich denke, der Mode of Action liegt dem zugrunde. Wir haben aber auch die 75 Prozent Crossover-Rate, die wir beobachten, von Chemotherapie auf überwiegend Erstgenerations-TKIs. Es wurde nicht bei allen Patienten Afatinib subsequent gegeben. Dies kann eine mögliche Erklärung sein. Es kann aber auch sein, dass es sich einfach durch die

Therapiesequenz ergibt. Es ist ein Phänomen, das wir in der Onkologie auch nicht so selten sehen, dass die Abfolge von Therapielinien entscheidend für den Outcome ist. Aber Daten dazu können wir leider nicht vorlegen, die die eine oder andere Hypothese wirklich untermauern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann Ihnen die Frage nicht beantworten. Ich würde trotzdem begrifflich sauber sein wollen. Das ist nicht Crossover, das ist Switching. Wir kreuzen nicht wirklich in den anderen Arm über, sondern wir mischen hier zwei, eigentlich drei Substanzen. Wir mischen Afatinib Erstlinie gegen einen anderen TKI, Gefitinib, von dem wir zwar denken, dass er genauso wirkt, aber wissen, dass die Nebenwirkungen nicht völlig identisch sind. Und umgekehrt genauso. Im Chemotherapiearm haben wir im Grunde drei Switching-Möglichkeiten hinterher gehabt, nämlich Ibrutinib, Gefitinib und Afatinib, alle drei. Ob das wirklich völlig identisch ist, weiß ich nicht, und ob das das erklärt, was Sie ansprechen, weiß ich auch nicht, aber es macht es für uns so unübersichtlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell dazu, bitte.

Frau Dr. Grell: Wenn wir jetzt beim Switching bleiben und in der Abfolge, wie Sie gesagt haben, Frau Märten, Therapielinien zunehmend wichtiger werden, so hat mich 12 und 25 Monate, ein kürzeres Überleben, sehr erschrocken. Das sind Effekte, die wir früher in Studien beim Nichtkleinzeller nie gesehen haben; die sind sehr groß. Wenn man sich den zweiten und dritten Datenschnitt in den anderen ansieht, so wird es signifikant und nicht signifikant. Ich verstehe Sie überhaupt nicht. Wie können Sie dann diese Therapie als Erstlinientherapie überhaupt noch jemandem anbieten? Wo ist das Rationale? Sie haben auch dargestellt, dass der Response nicht gleichgerichtet läuft wie das Overall Survival. Ich kann mich also gar nicht darauf verlassen, dass ein Patient, der respondiert, dann auch wirklich länger lebt. Wenn das nicht gleichsinnig ist – das hatten Sie dargestellt –, dann haben wir ein Problem in der Therapie.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Frau Grell, ich muss gestehen, ich weiß jetzt nicht genau, auf welche Patientengruppe Sie abzielen. Könnten Sie das kurz noch einmal erläutern?

Frau Dr. Grell: Auf andere und L858R.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Zu L858R noch einmal der Hinweis: Wir haben einen klaren PFS-Vorteil. Die Betrachtung der Mediane erscheint uns aus den von Frau Peil angeführten Gründen nicht für sinnvoll. Wir haben einen PFS-Vorteil. Wir haben eine Verbesserung der Patient Reported Outcomes, die eindeutig das Nebenwirkungsprofil überwiegen. Wir sehen keinen Unterschied beim Gesamtüberleben. Wie gesagt – ich hatte es eingangs erwähnt –, das ist identisch zu den Daten, die uns zu anderen EGFR-TKIs vorliegen, die auch Eingang in alle internationalen und nationalen Leitlinien gefunden haben.

Die Situation bei den seltenen Mutationen ist komplexer, keine Frage. Wir haben uns – das wurde hier schon öfter diskutiert – dazu entschieden, die Daten einzeln zu sehen. Aber auch da noch einmal der Hinweis: Wenn wir uns LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 separat ansehen, sehen wir auch keine Signifikanz zuungunsten von Afatinib. Wir sehen, dass die Responseraten mit dem Outcome korrelieren. Das sehen wir bei allen Mutationen, sei es Deletion 19,

L858R, und auch bei den seltenen Mutationen. Patienten, die eine Response haben – Herr Wörmann hat das angemerkt; wir sehen, Gott sei Dank wird dieser Response von den Klinikern schnell gesehen, Patienten haben einen schnellen Benefit, so sie einen haben auf Afatinib –, haben auch ein längeres progressionsfreies Überleben. Wie gesagt, die Datenlage zu den von uns für Gruppe 2 und 3 genannten De-novo-T790M-Mutationen und Exon-20-Insertionen sind definitiv schwächer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell noch einmal dazu.

Frau Dr. Grell: Aber es korreliert nicht zum Overall Survival. Das ist doch unser Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Märten, und dann würde ich diese Baustelle zumachen. Wir haben uns schon dreimal pirouettenartig im Kreise gedreht. Bitte.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ja, es stimmt, es korrespondiert nur bei der Deletion 19. Aber ich würde es eigentlich andersherum formulieren. Es ist das erste Medikament, wo wir eine Translation in das Gesamtüberleben sehen, was bei den anderen Mutationen – das ist eben identisch zu den anderen verfügbaren Medikamenten – nicht sehen, da translatiert es nicht. Lassen Sie mich lieber den positiven Blick darauf werfen. Wir haben endlich eine Mutation, wo ein Medikament, nämlich Afatinib, einen durchaus beträchtlichen Vorteil für das Gesamtüberleben bringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte eine kurze Anmerkung zu der Richtung der Verzerrung durch Crossover aus methodischer Sicht machen. Erstens gebe ich Herrn Wörmann völlig recht. Man muss den Wechsel allein von Chemotherapie auf Afatinib beachten. Was die Richtung der Verzerrung mit höherem Crossover angeht, gilt die Annahme, dass der Effekt kleiner wird, nur in dem Fall, in dem tatsächlich ein Effekt da ist. Bei wirksamen anderen Folgetherapien kann das auch durchaus in die andere Richtung gehen. Ich glaube, dass man sich nie zu sehr darauf verlassen sollte, dass das so ist.

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

Herr Dr. Mayer: Ganz kurz eine Nachfrage an Herrn Wörmann bezüglich der Testung auf eine seltene Mutation. Sie haben gesagt, es würden zunehmend diese spezifischen Tests durchgeführt. All die Einzelspezifizierungen der seltenen Mutationen waren ja im Rahmen der Studien erhoben worden. Würde der – es ist nicht despektierlich gemeint – Feld-Wald-und-Wiesen-Onkologe, der normale Praktiker, der keine Studien-Tools hat, mehr als die Deletion 19 und die L858R im Einzelfall immer sehen? Die Frage ist: Haben Sie publizierbare Ergebnisse, wo Sie dem einzelnen Arzt sagen können, bei der seltenen Mutation sollte man einsetzen, bei der nicht, bzw. haben der einzelne Arzt und sein Labor eine Möglichkeit, dies zu unterscheiden? Oder würden Sie sagen: Probieren wir einfach einmal bei jedem Patienten mit einer seltenen Mutation Afatinib aus, wenn es nicht nach drei bis vier Wochen anspricht, dann soll er abbrechen? Wäre dies Ihr sachgerechtes Vorgehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Antwort, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aus klinischer Sicht: Nein, ich würde es nicht für richtig halten, allen erst einmal die TKIs zu geben und zu schauen, wie es damit ausgeht. Wenn es wirklich eine Resistenzmutation ist, dann wäre es verlorene Zeit. Die profitieren offensichtlich nicht davon. Wir sehen in diesem Feld – was ich positiv finde – zunehmend eine Zentralisierung der molekularbiologischen Diagnostik, gerade was Lungenkarzinome angeht, auf spezialisierte Labore, die das in Netzwerken machen und die das zunehmend anbieten. Ich habe keine Zahl, um zu wissen, wie viele Leute das wirklich machen. Aber wir merken, dass die großen Kliniken oder auch Praxen, die das machen, diese Proben zunehmend in diese Netzwerke schicken, und dann kommen diese Mutationsanalysen. Aber ich habe dafür jetzt keine Zahlen.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte ganz kurz – das wurde schon gestreift – auf die Frage eingehen, welchen Stellenwert TKIs in der First-Line-Therapie spielen. Das wurde von verschiedenen Stellungnehmern mehr oder weniger kritisch thematisiert. Dies gilt auch für die Bestimmung der ZVT in diesem Fall. Denn der Trend – um es vorsichtig zu sagen – geht doch in Richtung TKIs. Jetzt ist meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer – ich weiß nicht, wer von Ihnen dazu etwas sagen kann –: Wir haben derzeit eine Studie, die läuft, die Afatinib auch gegen Gefitinib vergleicht. Sie haben die hier natürlich nicht vorgelegt, das war auch nicht notwendig, aber fachlich ist es natürlich interessant. Können Sie da schon etwas sagen? Sie müssen natürlich nicht, aber es wäre für uns ergänzend von Interesse.

Ich hätte eine zweite Frage. Es geht um die LUX-Lung-3-Studie, sie wurde verschiedentlich thematisiert. Da wurde vom IQWiG unter anderem die fehlende Repräsentativität kritisiert. Es betrifft nicht nur diese Studie. Es gebe einen relativ hohen Anteil an asiatischen Patienten. Wie ist es aus medizinisch-fachlicher Sicht mit der Übertragbarkeit? Ist die Ethnie in dieser Indikation ein Prädiktor für das Therapieansprechen auf TKIs? Wissen Sie da etwas oder eher nicht? Auch das wurde, glaube ich, kritisch diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Märten, dazu.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Zu Ihrer Frage zur LUX-Lung-7-Studie. Es ist eine Phase-II-b-Studie Afatinib vs. Gefitinib. Dazu könnte ich, selbst wenn ich wollte, nichts sagen, weil wir die Daten noch nicht vorliegen haben. Die Studie hat zwar fertig rekrutiert, die Database ist aber noch nicht final. Wir hoffen, dass uns diese Daten demnächst vorliegen, aber wir wissen noch keinen festen Termin. Die Daten gibt es dementsprechend noch nicht.

Zur Frage zur Ethnie – ich glaube, die wurde auch vor anderthalb Jahren schon diskutiert –: Die Datenlage ist eine sehr eindeutige. Es ist die EGFR-Mutation, die entscheidet, und nicht die Ethnie. Wir sind in der LUX-Lung-3-Studie als einziger TKI in der Lage, das auch zu untersuchen, da wir die einzige Studie sind, die sowohl Kaukasier als auch Asiaten eingeschlossen hat. Wir haben uns alle Dimensionen angeschaut, sprich progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und auch Patient Reported Outcomes, und es ist absolut kein Unterschied zwischen der kaukasischen und der asiatischen Bevölkerung zu sehen. Die Daten wurden von Lecia Sequist letztes Jahr in Chicago präsentiert und von Professor Wu in Kuala Lumpur bei einem anderen Kongress präsentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, ergänzend dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Als Antwort auf die Frage bezüglich der Ethnie: Ja, das ist für Afatinib so, da sind die Daten da, allerdings gibt es schon historische Daten, dass Chemotherapie bei asiatischen Patienten besser wirkte, was den Vergleichsarm etwas besser gemacht hatte. Wenn man das zusammennimmt, ist hier die Frage: TKI allgemein als Indikation, und wo ist Afatinib etwas Besonderes? Unsere bisherige Schlussfolgerung war, dass wir bei der L858R-Mutation keinen deutlichen Unterschied zugunsten von Afatinib sehen, alles im indirekten Vergleich. Deswegen ist die Empfehlung, TKI allgemein, egal welcher. Wir nehmen zur Kenntnis, dass bei Deletion 19 als einziger von den TKIs ein Überlebensvorteil herauskam. Jetzt kann man fragen: Wie dick sind die Daten dazu? Es ist eine – eine einzige – Phase-III-Studie. Es sind alles indirekte Vergleiche, weil die Daten aus direkten Studien noch nicht da sind. Trotzdem: Ein Überlebensvorteil in dieser Höhe ist schon signifikant. Deswegen ist die Empfehlung unsererseits zurzeit, Afatinib bei Deletion 19 an erste Stelle zu setzen vor den anderen TKIs – aber resultierend aus dem indirekten Vergleich der Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt kommt Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: Herr Mayer hat es schon angesprochen. In der normalen onkologischen Praxis, selbst in deutschen Tumorzentren, wird ein TKI, egal ob es ein Ansprechen bei dem jeweiligen Patienten gibt, oft über Monate verordnet. Sollte man nicht die Empfehlung treffen, wenn hier kein Ansprechen vorliegt, innerhalb von – ich folge jetzt Ihnen – zum Beispiel einer Woche einen Therapiewechsel vorzunehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte diese Frage beantworten? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns auf vier Wochen festgelegt. Grundsätzlich ist das schon okay so. Aber wenn jemand Luftnot aufgrund eines großen Pleuraergusses, eines Rippenfellergusses, hat, so geht sie nicht innerhalb von einer Woche zurück. Das dauert biologisch einfach lange. Aber die frühe Kontrolle ist obligat, das finde ich auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Grohé. Danach würde ich gern auf die Patientenzahlen kommen. Die waren adressiert worden. Dann müssen wir uns noch mit den Schweregraden der Symptome beschäftigen. Ich sage dies, damit wir uns jetzt nicht hier bei der Subgruppe abarbeiten und am Ende des Tages andere wesentliche Fragen nicht erörtert haben. Wir sind eigentlich schon über der Zeit. – Bitte schön, Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Ich möchte kurz etwas dazu ausführen, was auch Herr Professor Wörmann gesagt hat. Wir sehen die Bildung von Netzwerken in Deutschland, die uns ermöglichen, relativ detailliert molekulare Analysen nicht nur des EGFR-Gens in Zukunft zu haben. Aktualisiert ist das auch so. Es gibt zum Beispiel das Kölner Netzwerk. Die diagnostizieren 6.000 Lungenkarzinome in fortgeschrittenem Stadium jedes Jahr. Auch dazu gibt es in Zukunft entsprechende klinische Daten. Ich glaube, die Realität wird abbilden, dass wir a) wissen, welche Punktmutation welche Relevanz hat, vielleicht auch mit klinischen Registern in Deutschland, und wir wissen b) mit diesen NGS-Daten in Zukunft auch, wann eine T790M- oder andere Resistenzmutation das Ansprechen mehr oder weniger verhindert. Ich glaube, das ist die Dynamik der Realität, die sich momentan abbildet. Das wird Einzug halten auch für den – den es

in dieser Form nicht gibt – Feld-Wald-und-Wiesen-Onkologen. Jeder Onkologe hat Zugang zu dieser sehr detaillierten molekularen Analyse in Deutschland, und die ist auch umsetzbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der Feld-Wald-und-Wiesen-Onkologe war ja auch in Anführungszeichen gesetzt. – Herr Pfannkuche, bitte.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Ich habe jetzt ein Sammelsurium an Themen, in das auch die Themen fallen, die Sie eben erwähnt haben, Herr Professor Hecken. Ich möchte beginnen mit der LUX-Lung-6-Studie und der Frage der Übertragbarkeit bezüglich der asiatischen Population. Die LUX-Lung-6-Studie ist mittlerweile im EPAR aufgenommen worden. In diesem Zusammenhang gab es eine Diskussion, inwieweit die Studiendaten übertragbar sind, ja oder nein. Dort wurde von der EMA letztendlich festgehalten, dass der Faktor Ethnie nicht als entscheidender Faktor für die Übertragbarkeit angesehen worden ist.

Zu der Frage, die wir eben diskutiert haben, zu den seltenen Mutationen und wie man damit umgeht, der RCT-Evidenz vs. dem nicht kontrollierten Vergleich, möchte ich nur sagen, wir haben bei der RCT-Evidenz unterschiedliche Vergleiche, die letztendlich zu einer hohen Unsicherheit führen würden, wenn ich die an dieser Stelle poolen würde. Deswegen halten wir hier den Vergleich, den Yang gemacht hat, für ein adäquates Vorgehen, vor allen Dingen weil wir bei der Gruppe 1 aus der Yang-Publikation sehen, dass dort Ansprechraten vergleichbar zu den häufigen Mutationen erreicht werden.

Bei den L858R-Patienten sollten wir vielleicht den Blick weiten auf das Thema der schwerwiegenden Symptome, das eben schon angeklungen ist. Wir haben in dieser Gruppe der Patienten auch Vorteile bei beispielsweise Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Husten, Schmerzen. Eines der häufigsten initialen Symptome, die die Patienten auch haben und die als sehr belastend wahrgenommen werden, sind beispielsweise Husten, Dyspnoe oder Schmerzen. Deswegen sehen wir in dieser Gruppe auf jeden Fall einen Zusatznutzen für die Patienten als gegeben. Zu den schwerwiegenden Symptomen kann aus klinischer Sicht vielleicht Frau Professor Märten noch etwas ergänzen.

Dann bin ich, Herr Professor Hecken, bei Ihnen. Dann könnten wir mit den Patientenzahlen und einem kurzen Statement zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abschließen. Das wird Frau Aßmann im Anschluss machen, wenn Sie erlauben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Märten, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich möchte unterstreichen, was Herr Pfannkuche eben gesagt hat. Wir haben in allen unseren Studien präspezifiziert eben auf die schwerwiegenden tumorassoziierten Symptome geschaut. Das ist die Atemnot, das ist der Husten, das sind die Schmerzen. Wir haben in allen Dimensionen, die wir uns angeschaut haben, das heißt die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome, Verbesserung der Symptome und auch die longitudinale Beobachtung über den gesamten Therapieablauf. Wir sehen bei beiden Studien – LUX-Lung 6 und LUX-Lung 3 – bei beiden Mutationstypen – Deletion 19 und auch L858R – diese Verbesserung bei den Patienten, und wir sehen die verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung. Ich glaube, das sind wirklich sehr wichtige Parameter für die Patienten, da diese Symptome nicht nur den Patienten, sondern auch das Umfeld stark einschränken und oft auch den Unterschied zwischen Arbeitsfähigkeit und Nichtarbeitsfähigkeit ausmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu noch einmal Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: Meine Frage ist: Wie vergleichen sich die jetzt immer wieder zitierten Studien in Bezug auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten und auf die Inzidenz der UAWs?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Märten.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Wir sehen beim Vergleich der Daten der LUX-Lung-3- und LUX-Lung-6-Studie qualitativ keinen Unterschied. Wir haben die typischen Nebenwirkungen aufseiten Afatinib, eines typischen EGFR-TKIs. Wir sehen Diarrhö, wir sehen Hautsymptome, Rash und Akne, wir sehen Stomatitis. Aufseiten der Chemotherapie sehen wir natürlich sehr große Unterschiede. Cisplatin plus Pemetrexed, die Vergleichstherapie aus der LUX-Lung-3-Studie, wurde auch deswegen gewählt, weil sie deutlich besser verträglich ist als die Kombination Cisplatin plus Gemcitabin, die wir in LUX-Lung 6 wählen mussten, weil Pemetrexed in China nicht zugelassen ist. Dort sehen wir eindeutig stärkere Nebenwirkungen, typisch für die Chemotherapie: Schädigung des Knochenmarks, Übelkeit, Erbrechen, Haarverlust etc.

Was die Quantität der Nebenwirkungen angeht, sehen wir einen Effekt, dass alle Nebenwirkungen im Afatinib-Arm weniger stark ausgeprägt sind in der LUX-Lung-6-Studie, ein Effekt, der auch von den Prüfern damit erklärt wird, dass die Vertrautheit im Umgang mit den EGFR-TKI-spezifischen Nebenwirkungen im asiatischen Raum einfach größer ist, da die Inzidenz von EGFR-Mutationen in diesem Bereich vier- bis fünfmal höher ist. Das heißt, die Ärzte haben schon eine längere Lernkurve im Umgang mit Diarrhö und Hautnebenwirkungen, die managbar sind, die man durch präemptive Maßnahmen vermeiden oder leicht händeln kann. Wir hatten auch in der LUX-Lung-6-Studie mit 25 Zentren weitaus weniger Zentren und sehr erfahrene Zentren als die 133 Zentren in der LUX-Lung-3-Studie. Das heißt, wir sehen ganz klar, dass wir eine Lernkurve haben. Je vertrauter die Ärzte im Umgang mit EGFR-TKIs sind, umso geringer werden auch die Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: Warum gibt Ihr Haus bei der bekannten Inzidenz von Haut- und Schleimhautnebenwirkungen an Tumorzentren Sets mit dem Boehringer-Eindruck, also Dermatika, ab, die die abgebenden Apotheken, die das verordnet abgeben, nicht erhalten, auch auf Anfrage in Ihrem Hause nicht?

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich muss gestehen, dadurch, dass ich im globalen Team und nicht im deutschen Team bin, kann ich diese Frage nicht beantworten. Ich weiß auch nicht, ob einer meiner Kollegen dazu Stellung nehmen kann. Tut mir leid. Da bin ich leider überfragt. Ich nehme an, dass es rechtliche Hintergründe hat, aber –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Köhler: Könnten wir darauf eine Antwort erhalten, aus Deutschland, meine ich?

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich werde das deutsche Team um eine Antwort bitten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sofern es für diese Nutzenbewertung von Belang ist, werden wir die Antwort einfordern. Wenn wir zu der Auffassung gelangen, dass es für die Nutzenbewertung weniger relevant ist, sondern für die Patientenversorgung insgesamt, dann wäre es schön, wenn Sie uns etwas sagen würden. Aber dann könnten wir Sie zu einer Antwort

wahrscheinlich auch nicht zwingen, wobei wir ohnehin nicht zwingen. – Herr Pfannkuche, noch dazu.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Eine ganz kurze Antwort dazu, Herr Köhler. Wir werden Ihnen die Antwort im Laufe der Woche nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Dr. Hübner, bitte.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ich glaube, die Diskussion ist im Moment wichtig, nämlich noch einmal Patient Reported Outcomes und Lebensqualität und die Frage, in welchen ethnischen Gruppen wir uns das angeschaut haben, zusammenzubringen. Das ist, glaube ich, klar. Beim Überleben sehen wir bei den Mutationen keinen Unterschied. Das ist einfach genetisch getrieben. Bei der Lebensqualität kann es natürlich einen erheblichen Unterschied machen, ob ich jetzt in einem deutschen Setting, in einem westlichen Setting oder in einem asiatischen Setting unterwegs bin. Wir wissen aus anderen Kontexten, dass zum Beispiel Schmerztherapien dort völlig anders gefahren werden, dass aber auch das Empfinden für bestimmte Nebenwirkungen völlig anders ist, vor allem die Patient Reported Outcomes, also die Bewertung, wenn ich das nicht objektiv messen kann. Außerdem gibt es im Supplemental Material einiger der Studien gewisse Hinweise, dass durchaus zwischen den Studienarmen die supportive Therapie unterschiedlich gewesen ist. Das kann dann in den Patient Reported Outcomes natürlich erhebliche Unterschiede ausmachen. Von daher, glaube ich, müssen wir diese Daten noch einmal mit einem großen Fragezeichen ansehen. Hinzu kommt, dass wir zum Beispiel bei der Fatigue keinen Unterschied sehen, sodass eigentlich noch einmal eine detaillierte Datenauswertung notwendig ist, um wirklich zu sagen, ob da ein Nutzen ist – oder sogar ein Schaden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Märten, zur Antwort.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich möchte noch einmal betonen, dass auch bei der Analyse der Patient Reported Outcomes zwischen den Ethnien kein Unterschied da ist. Natürlich unterscheiden sich die numerischen Werte, aber der Gesamteindruck ist identisch, ist unabhängig von der Ethnie. Wir haben den gleichen Einsatz von Schmerzmitteln, Antitussiva wurden auch in ähnlicher Größenordnung abgegeben. Von daher kann ich die von Frau Hübner eben aufgeworfene Hypothese nicht nachvollziehen. Bezüglich der Fatigue möchte ich einfach auf die Zahlen hinweisen. Im Chemotherapiearm von beiden Studien, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, sprechen wir von einer Fatigue bei den Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, von 47 Prozent bzw. 36 Prozent jeglichen Grades im Vergleich zu 17 Prozent bzw. 10 Prozent im Afatinib-Arm. Bei den schwereren Graden, Grad 3, haben wir bei Afatinib 1,3 bzw. 0,4 Prozent der Patienten, die eine schwere Fatigue berichtet haben, im Vergleich zu 13 Prozent und 1 Prozent. Ich muss gestehen, es fällt mir jetzt schwer, daraus abzuleiten, dass Afatinib mehr Fatigue induziert als die Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Märten. – Ich habe noch fünf Wortmeldungen zu diesem Komplex. Dann würde ich versuchen, einen Cut zu machen. Dann machen wir noch kurz die Patientenzahlen. Sonst sind wir nämlich noch um 15 Uhr bei diesem Thema, was sicher spannend wäre, aber letztlich den Rahmen sprengen würde. Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf den Schweregrad der Symptome eingehen. Sie hatten gesagt, dass für Sie die Lungenkrebs-assoziierten Symptome wie Dyspnoe, Husten etc. von

Grund auf schwerwiegend sind. Es ist sicherlich eine häufige Symptomatik bei den Patienten, das gebe ich zu, trotzdem ist nicht jede Dyspnoe und nicht jeder Husten per se schwerwiegend. Wir haben für schwerwiegende Ereignisse gewisse Kriterien, an denen wir uns orientieren können, etwa die SUE-Kriterien. Wenn eine Dyspnoe zur Hospitalisierung führt, dann ist das sicherlich eindeutig als schwerwiegend zu beurteilen. Gegebenenfalls kann man die CTCAE-Kriterien heranziehen. Dabei muss man beachten, dass, wenn ein Patient nicht ohne Pause eine Treppe hochgehen kann, das noch als nicht schwerwiegend zu beurteilen ist. Von daher muss man das etwas relativieren. Für die Studie LUX-Lung 3 haben wir im Endeffekt gar keine Informationen, wie schwer das Symptom ist. Das muss man halt betrachten: Wie schwer ist die Dyspnoe bei den Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden sind? Wir haben hier Patienten, die alle einen sehr guten oder einen guten Allgemeinzustand haben, in ECOG 0 oder 1. Eigentlich haben wir so richtig keine Informationen zum Schweregrad der Dyspnoe. Das Beste, was man heranziehen kann, sind zum Beispiel Baselinedaten des E-ORTC. Gerade beim Beispiel Dyspnoe sind die Patienten zu Baseline auf einer Skala von 0 bis 100 bei 22 bzw. 24, sie bewegen sich also im unteren Viertel. Davon auszugehen, dass es sich per se um ein schwerwiegendes Ereignis handelt, auch wenn man jetzt noch die MID von 10 dazurechnet – dann wären wir bei 32 bzw. 34 –, halte ich für fraglich.

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

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Ich würde etwas zu den Patientenzahlen sagen wollen, wenn es an dieser Stelle passt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie es jetzt, damit wir es im Protokoll haben.

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Okay. – Ich denke, wir sind uns im Raum hier einig, dass in der Onkologie die Herleitung der Patientenzahlen zum Beispiel aufgrund des Fehlens eines nationalen Krebsregisters extrem schwierig ist. In unserem vorliegenden Dossier haben wir uns exakt an den Rechenweg vom alten Dossier gehalten. Der ist komplett reproduzierbar und wurde in der Vergangenheit auch schon so anerkannt. Alles, was wir gemacht haben und woraus sich auch Änderungen bei den Patientenzahlen ergeben, ist, dass wir die Hinweise des IQWiG hinsichtlich der Validität bestimmter Datenquellen berücksichtigt haben, indem wir diese Quellen ausgeschlossen haben. In einem weiteren Schritt haben wir unsere Quellen noch einmal auf Aktualität geprüft und haben dann natürlich die jeweils aktuellste Variante genutzt. Das spielt insbesondere bei den RKI-Daten zur Prävalenz und Inzidenz eine wirklich besondere Rolle, weil sich diese signifikant erhöht haben.

Ich möchte betonen, dass die Darstellung der Patientenzahlen für uns ein sehr ernstes Thema war. Wir haben die bestverfügbare Evidenz transparent und nachvollziehbar dargestellt und auch die Ergebnisse letztendlich unter Berücksichtigung von Unsicherheiten, nämlich durch Darstellung von Spannen, dargestellt. Wir sind der Meinung, dass unseren Patientenzahlen hier guten Gewissens Folge zu leisten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Anmerkung zu den Patientenzahlen? – Nein. Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte zu dem, was Herr Vervölgyi gesagt hat, bezüglich der Schwere des Patientensymptoms Dyspnoe oder auch anderer nachfragen. Ich sehe das hier als sehr schwierig, weil wir ja, wie Herr Vervölgyi gesagt hat, 40 Prozent mit ECOG 0 hatten, das heißt,

sie sind noch voll arbeitsfähig, und 60 Prozent, also die anderen Patienten, waren mit ECOG 1, das heißt, sie sind definitionsgemäß noch büroarbeitsfähig. Ich sehe da einfach das Ausgangsniveau als schwierig an, um wirklich eine Beeinträchtigung oder Beeinflussung von Symptomen, die dann schwer sein sollen, zu Beginn darstellen zu können. Es ist – die AkdÄ hat es, glaube ich, gesagt – eher nicht repräsentativ, dass hier überhaupt keine ECOG-2-Patienten bei dem metastasierten und lokal rezidiven Patientengut drin sind. Es fällt mir jetzt schwer, nachzuvollziehen. Ich glaube, es ist ein Patient von allen. Sind die nicht findbar gewesen, oder was war der Grund? Ein Ausschlusskriterium war ja ECOG 2 nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Märten.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Sie haben zwei Sachverhalte angesprochen, einmal die Frage, wie schwerwiegend die tumorassoziierten Symptome sind. Da kann vielleicht einer der praktizierenden Kliniker aus seinem Erfahrungsschatz näher darauf eingehen. Ich möchte von unserer Seite einfach betonen: Ja, die Patienten mit EGFR-Mutation sind tendenziell von der Baseline besser als zum Beispiel der Patient mit Plattenepithelkarzinom und fortgeschrittenem NSCLC. Wir haben Baseline-Scores zwischen 20 und 35. Das mag sich auf einer Leiter von 0 bis 100 jetzt nicht so enorm anhören, ist aber trotzdem so hoch gewesen, dass wir nach den bekannten Kriterien bei über 50 Prozent der Patienten eine klinisch signifikante Verbesserung feststellen konnten. Wenn die Symptome davor nicht schwerwiegend waren, frage ich mich, wie dann 50 Prozent eine klinisch signifikante Verbesserung uns widerspiegeln konnten. Das ist für mich ein Hinweis darauf, dass diese Symptome doch von Relevanz für die Patienten sind. Aber, wie gesagt, ich glaube, dass die ärztlichen Vertreter darauf kompetenter eingehen können.

Zur Frage ECOG 2. Die Einschlusskriterien für beide Studien, LUX-Lung 3 wie auch LUX-Lung 6, war ECOG 0 bis 1, einfach unter dem Gedanken, dass die Chemotherapie, speziell die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin, die wir, wie gesagt, aus regulatorischen Gründen in der asiatischen Studie wählen mussten, sehr toxisch ist. Wir wollten vermeiden, dass Patienten früher aus dem Therapiearm herausfallen, weil sie diese Chemotherapie nicht vertragen und wir damit eine Verzerrung zugunsten Afatinib haben. Das war der Grund für den Ausschluss der ECOG-2-Patienten. Grundsätzlich muss man nach Datenlage aber feststellen, dass die ECOG-2-Patienten nicht so häufig sind, also therapienaiv zu diesem Zeitpunkt und auch, wenn sie eine Therapie vertragen – das ist bei den TKIs der Fall, da sie eben deutlich weniger toxisch sind als die Chemotherapie –, ein gleiches Ansprechen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Zu den Symptomen. Es ist sicherlich unstrittig, dass Dyspnoe und Schmerzen vorne stehen, gefolgt von Fatigue, dann kommen einige andere Symptome, Diarrhö und Stomatitis werden auch zum Teil unangenehm erlebt, als jetzt auf der anderen Seite stehend.

Zur Fatigue wollte ich etwas anmerken. Sie hatten angedeutet, dass ein positiver Effekt auf die Fatigue da ist. Das ist zu sehen in Ihrem Modul 4, Seite 242: Ja, und zwar hochsignifikant und ausgeprägt für die Deletion 19, 2,62. Aber für L858R nicht, 0,91, und sogar, wenn auch nicht signifikant, am schlechtesten für die seltenen Mutationen. Das sieht also so aus, dass die Fatigue bei Deletion 19 sehr gut beeinflusst wird, gar nicht bei L858R und vielleicht sogar schlecht bei den seltenen Mutationen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zu der Frage, warum keine ECOG-2-Patienten eingeschlossen wurden. Das waren Zeiten, als das Tarceva und Iressa zugelassen waren. Das heißt, man hat sich überlegt, ob man Patienten in eine solche Studie einbringt, wo dann noch einmal randomisiert wurde, eine Cisplatin/Pemetrexed-haltige Studie, mit ECOG 2. Es war eine randomisierte Studie. Ich bin nicht ganz der Meinung von Frau Hübner, dass das dasselbe ist. Eine Cisplatin-haltige Therapie ist schon ein deutlicher Unterschied für Patienten, was Toxizität angeht. Es könnte sein, dass neben dem normalen Studieneffekt von Selektion für insbesondere jüngere Patienten man sich hier auch entschieden hat, einen ECOG-2-Patienten nicht in diese Randomisierung hineinzubringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hübner, direkt dazu.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ja, akzeptiere ich. Ich glaube, wir müssen schauen, dass wir tatsächlich den Vergleich mit einem anderen TKI denken müssen.

Zweiter Punkt zur Antwort eben: Wir sehen bei den asiatischen Patienten in den Lebensqualitätsfragebögen die gleiche Verbesserung, aber wir wissen nicht, ob sie dort valide sind. Die sind in der sprachlichen Übersetzung validiert, aber nicht im soziokulturellen Kontext.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi. Ich habe da noch zwei weitere Wortmeldungen. Meine herzliche Bitte wäre, das dann zusammenzubringen, denn ich sehe auch als Jurist, dass wir uns mittlerweile ein bisschen im Kreise drehen. Ich glaube nicht, dass unser Erlebnis- und Erkenntnishorizont jetzt noch wesentlich größer werden kann. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich fasse mich kurz. – Zu dem Wording „klinisch signifikante Verbesserungen“. Was mit den Änderungen von 10 gemessen worden ist, ist eine Minimal Important Difference, was man eigentlich mit einer sogenannten Spürbarkeitsgrenze übersetzen kann. Es ist nicht so, dass die Patienten keine Symptomatik zu Baseline hatten, das habe ich nicht gesagt, sondern die Frage ist, ob sie zu Baseline eine schwerwiegende Symptomatik hatten. Auch wenn man eine leichte Symptomatik hat, kann man natürlich spürbar eine Verbesserung messen. Ich glaube, das eine schließt das andere nicht aus.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Eine Anmerkung hinsichtlich des Schweregrads der Symptomatik. Ich kann Herrn Vervölgyi ein Stück weit folgen, aber nicht in Gänze. Ich stimme zu, dass die vorliegenden Symptome nicht per se schwerwiegend sein müssen, dass das durchaus fraglich ist. Wir haben uns allerdings auch gefragt, inwiefern hier alle Symptome per se nicht schwerwiegend sein können. Da hätten wir uns seitens des IQWiG vielleicht eine ausgiebigere Begründung erhofft, weswegen alle Symptome per se unkommentiert nicht schwerwiegenden Symptomen zugeordnet werden.

Wir haben auch viel über Subgruppen gesprochen. Zu der Teilpopulation L858R würde ich nur gern anmerken: Wir haben heute viel über Trends gesprochen. Worüber wir gar nicht oder sehr wenig gesprochen haben, sind die statistisch signifikanten oder klinischen Vorteile bei den PROs, also bei der Symptomatik und bei der Lebensqualität. Diese Ergebnisse haben

auch bei der ersten Bewertung zum Zusatznutzen geführt. Ich bin etwas verwundert, dass jetzt die Anmerkung kommt, dass diese Daten gar nicht aussagekräftig sein sollen, weil sie teilweise andere soziokulturelle Hintergründe aufweisen oder andere Ethnien. Ich frage mich an dieser Stelle einfach, inwiefern Daten zur Lebensqualität oder Symptomatik, die nicht aus Deutschland oder aus Europa kommen, überhaupt im AMNOG einzubringen wären.

Noch einmal zu dem Thema Subgruppen. Wir haben es in unserer Stellungnahme adressiert. In aller Kürze: Das IQWiG hat hier noch sehr viel detailliertere Vorgaben oder Empfehlungen zur Ethnie oder zum Alter innerhalb der Mutationsausprägungen abgegeben. Dazu haben wir uns geäußert, dass wir das nicht für zielführend halten, weil diese überkreuzte Darstellung der Subgruppen einfach nicht den vorliegenden Ergebnissen entspricht. Wir halten diese Empfehlungen entsprechend für nicht richtig.

Letzte Anmerkung. Ich fand es auch bedauerlich, dass wir heute eigentlich nicht über die Abänderung der ZVT gesprochen haben. Auch da hätten wir uns verbandsseitig etwas mehr Erklärung erhofft, weswegen in allen Teilpopulationen die Vergleichstherapie innerhalb eines Jahres abgeändert wurde. Worauf ist das zurückzuführen? War die zuerst festgelegte ZVT nicht korrekt, oder waren es neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die dazu geführt haben, dass diese Änderung stattfinden musste? Diese neuen Erkenntnisse haben zumindest wir aus der Recherche so nicht entnehmen können. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Weitere Fragen? – Keine. Herr Pfannkuche, bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar abschließende Worte zu sagen. Wie immer war es eine offene Diskussion, in der viele Aspekte diskutiert worden sind, leider nicht alle. Auf ein paar Punkte möchte ich vielleicht noch kurz eingehen. Mir ist wichtig, hier zu erwähnen, dass Afatinib einen deutlichen Stellenwert in den Leitlinien gewonnen hat, was uns auch aus der Versorgung widerspiegelt wird. Wir sehen auch aus anderen Ländern, die sich mit HTA-Verfahren beschäftigen, beispielsweise England, Frankreich, Schweden, dass wir überall dort positive Bewertungen erhalten, die für die komplette Zulassungspopulation auch gelten.

Für uns das wichtigste Thema heute war – darauf möchte ich explizit hinweisen –, dass Afatinib das Überleben bei den Del-19-Patienten über ein Jahr verlängert, aber eben auch die Lebensqualität und die Symptomatik der Patienten mit Deletion 19 und der L858R-Mutation verbessert. Das waren letztendlich beides Sachen, die auch in die erste Entscheidung eingeflossen sind.

Aus unserer Sicht ergibt sich hierdurch ein erheblicher und beträchtlicher Zusatznutzen. Was die Schweregrade der Symptomatik angeht, sei auf unser Dossier und auf die Patientenpräferenzstudie hingewiesen, die wir durchgeführt haben, wo wir die Patienten selber gefragt haben, wie sie einzelne Symptome bewerten.

Was die seltenen Mutationen angeht, so war es eine sehr ausführliche Diskussion, was auch der heterogenen Datenlage gerecht wird. Das ist eine schwierige Frage. Wir haben hier einfach eine sehr geringe Fallzahl und sehr verschiedene Patienten, die in diese Gruppe hineinfallen. Wir halten den Ansatz über die zusammenfassende Analyse über die LUX-Lung-2-, LUX-Lung-3- und LUX-Lung-6-Studien an dieser Stelle noch für sachgerecht und sehen hier, dass mindestens in der Gruppe 1 der Yang-Publikation auch Ansprechraten erreicht werden,

die vergleichbar zu den häufigen Mutationen sind. Die LUX-Lung-6-Studie ist aus unserer Sicht nach wie vor supportiv im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Hier sei auch noch einmal auf die EMA hingewiesen. Auf Anfrage von der EMA wurde im EPAR die LUX-Lung-6-Studie aufgenommen. Das heißt, die EMA hat der Studie einen hohen Stellenwert beigemessen und auch eine Vergleichbarkeit unter anderem bei den PROs gesehen.

Bei den Patienten mit dem therapeutischen Zusatznutzen – das hat Frau Aßmann dargelegt – haben wir ein kongruentes Vorgehen zum ersten Verfahren. Wir haben es insoweit noch verbessert, dass wir auf die Anmerkungen, die gemacht worden sind, eingegangen sind.

Die ZVT haben wir jetzt leider nicht ausführlicher diskutieren können, es sei aber auf unsere Kommentierung zur Niederschrift verwiesen, auf unser Dossier und auf unsere Stellungnahme, wo wir jeweils unsere Position noch einmal dargelegt haben und unter anderem auch darauf hingewiesen haben, dass die Kombinationstherapie mit Carboplatin beispielsweise nicht in Betracht kommt, weil dort eben das Zulassungs- und Anwendungsgebiet fehlt.

Dies vielleicht als kurzer Durchritt durch die heutige anderthalbstündige Anhörung. – Dann verbleibt mir nur noch, vielen Dank für die Aufmerksamkeit zu sagen und Ihnen einen erfolgreichen Tag zu wünschen, bis bald.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Erfolg ist immer relativ, das gilt für jeden. Herr Pfannkuche, zu den Patientenzahlen: Wir haben das zur Kenntnis genommen. Wir werden uns das einfach noch einmal anschauen, ob das so stringent und auf der Basis der letzten Nutzenbewertung gelaufen ist mit den aktualisierten RKI-Zahlen. Insofern ist die Tatsache, dass keine Frage gestellt wurde, kein Ausweis dafür, dass uns das nicht interessiert hat. Wenn das so ist, werden wir das entsprechend antizipieren. Zur ZVT, Herr Pfannkuche – auch Herr Rasch hat sie angesprochen –, ist 24-mal schriftlich vorgetragen worden. Im Beratungsgespräch hat es entsprechende Erörterungen gegeben. Wir werden das dann im Beschluss entsprechend begründen, sodass es müßig gewesen wäre, jetzt die Diskussion an dieser Stelle zum 25. Mal zu führen.

Herzlichen Dank für die aus meiner Sicht spannende Diskussion. Wir werden jetzt auf der Basis dieser Anhörung, des Stellungnahmeverfahrens und der Dossierbewertung und Ihres Dossiers eine Entscheidung zu treffen haben. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.36 Uhr

2. **Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2014-B-076 Afatinib

Stand: Oktober 2014

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

Afatinib

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib
Beschluss vom 8. Mai 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 26. Juni 2014); Ausgeschlossene Methoden (§ 4):

Protonentherapie beim inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom des UICC Stadiums IV

Protonentherapie bei Hirnmetastasen

Protonentherapie bei Lebermetastasen

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 30. Juli 2014):

Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Afatinib L01XE13 (Giotrif®)	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.
Chemotherapien:	
Carboplatin L01XA02 (generisch)	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 (generisch)	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. (FI Cisplatin-HAEMATO, 06-2012)
Docetaxel L01CD02 (generisch)	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt. Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. (FI Docetaxel-ratiopharm®, 05-2013)
Etoposid L01CB01	Kombinationstherapie folgender Malignome: Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%).

(generisch)	(FI Riboposid®, 02-2014)
Gemcitabin L01BC05 (generisch)	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. (FI Gemcitabin Kabi, 05-2013)
Ifosfamid L01AA06 (Holoxan®)	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. (FI Holoxan®, 11-2008)
Mitomycin L01DC03 (generisch)	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]. (FI Mitomycin 2 medac, 03-2014)
Paclitaxel L01CD01 (generisch)	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. (FI Paclitaxel Hospira, 01-2014)
Pemetrexed L01BA04 (Alimta®)	ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. (FI Alimta®, 11-2012)

Vindesin L01CA03 (Eldesine®)	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV). (Lauer Taxe, 02-2014)
Vinorelbin L01CA04 (generisch)	Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung: des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). (FI Bendarelbin, 01-2013)
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Crizotinib L01XE16 (Xalkori®)	Xalkori® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC). (FI Xalkori®, 05-2014)
Erlotinib L01XE03 (Tarceva®)	Tarceva® ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt. Tarceva® ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat. Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden. (FI Tarceva®, 12-2013)
Gefitinib L01XE02 (Iressa®)	Iressa® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK. (FI Iressa®, 04-2014)
Antikörper	
Bevacizumab L01XC07 (Avastin®)	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. (FI Avastin®, 07-2014)

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Indikation für die Recherche	281
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	281
Systematische Recherche	282
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	466
Literatur	473

Indikation für die Recherche:

Anwendungsgebiet:

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

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

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

- Variationen in den Therapieregimen (z.B. Therapiedauern und zeitliche Abfolgen, Therapiezyklen, Therapiewechsel und ihre Bedingungen, ...) wurden nicht berücksichtigt.
- Publikationen zur Radiochemotherapie wurden nicht eingeschlossen. Ebenso hier nicht berücksichtigt ist die Protonentherapie ist (vgl. G-BA, 2011: Protonentherapie beim Nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Abschlussbericht. Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung 13. Januar 2011. Protokollnotiz: Beratungen hierzu sollen 2015 wieder aufgenommen werden)
- Die Systematischen Reviews sind in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**fortgeschrittenes und/oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom**“ durchgeführt. Eine Einschränkung auf das Merkmal des Anwendungsgebietes „aktivierende EGFR-Mutationen“ gemäß Zulassung wurde in dieser Evidenzsynopse nicht vorgenommen. In dieser Recherche und Synopse sind auch alle Therapielinien enthalten.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **23.07.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **618** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **261** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **91** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ACCP	American College of Chest Physicians
ADK	adenocarcinoma
AE	Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
Afl	aflibercept
AIOT	Italian Association of Thoracic Oncology
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Arzneimittel
ANITA	Adjuvant Navelbine International Trialist Association
AP	pemetrexed + cisplatin
ASCI	Antigen Specific Cancer Immunotherapeutic
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
Bev	Bevacizumab
BSC	Best supportive care
CARB	Carboplatin
CBDCA	carboplatin
CCT	controlled clinical trial
CDDP	cisplatin
CECOG	Central European Cooperative Oncology Group
Cet	cetuximab
CG	clinical guideline
CI	Konfidenzintervall
CIS	Cisplatin
CR	Complete response
CT	Chemotherapie
CTX	Chemoradiation
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DART	Documentation and Appraisal Review Tool
DCR	disease control rate
DGHO-Onkopaedia	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGP	Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DC	Docetaxel
DOC	Docetaxel
DP	docetaxel + cisplatin

DSG	Disease Site Group
fNECOG	Eastern cooperative oncology group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
Enz	enzastaurin
Erl / ERL	erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
FACT-L	Functional assessment of cancer-lung (questionnaire)
FEM	Fixed effects model
Gan	ganetespib
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEF/GFT	Gefintinib
GEM	Gemcitabin
GIN	Guidelines International Network
GN	gemcitabine + vinorelbine
GoR	Grade of Recommendation
GP	gemcitabine + cisplatin
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
HSP	heat shock protein
ILD	interstitial lung disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	keine Angabe
KPS	Karnofsky Performance Status scale
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LACE	Lung Adjuvant Cisplatinum Evaluation
LoE	Level of Evidence
Mat	matuzumab
mut	Mutation
M+	mutation positive (EGFR)
n	number
N.A	not available
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse

NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
Nin	nintedanib
NNT	Number needed to treat
NP	vinorelbine + cisplatin
NR	not reported
NSCLC	non-small cell lung cancer (nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom)
OR	Odds ratio
ORR	Gesamtansprechen (overall response)
OS	Gesamtüberleben (Overall survival)
PAX	Paclitaxel
PBC	platinum-based doublet chemotherapy
PD	Progressive disease
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PEM	Pemetrexed
Pem	pemetrexed
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PKB	protein kinase B
PKC	protein kinase C
Pla	placebo
PLAT	Platinhaltige Chemotherapeutika
PORT	Post-operative Radiotherapie
PR	Partial response
PS	Performance status
PSA	probabilistic sensitivity analysis
Pts.	patients
QOL	Quality of life
QoL	Lebensqualität (quality of life)
QUADAS	Quality assessment tool for diagnostic studies
RCT	Randomized controlled trial
Ref.	reference
REM	Random effects model
RET	rearranged during transfection
RR	Risk ratio
RR	Relatives Risiko

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

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2014:

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib [25]

Beginn des Verfahrens: 15.11.2013

Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 17.02.2014

Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 10.03.2014

Beschlussfassung: 08.05.2014

Verfahrensstatus: Verfahren abgeschlossen

Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:
 - Gefitinib oder Erlotinib
 - oder*
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes

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

- a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
- c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen: Hinweis für einen geringeren Nutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib
- oder*
- Gemcitabin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Gefitinib oder Erlotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014

Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib [27]

Anwendungsgebiet:

EGFR-TKI-naive erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorphistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ. ...

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

G-BA, 2013

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib [28]

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.03.2013
- **Beschlussfassung:** 02.05.2013
- **Befristung des Beschlusses:** 02.05.2015
- **Verfahrensstatus:** Verfahren abgeschlossen

Anwendungsgebiet:

Zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist:

Docetaxel oder PEM zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein).

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder PEM:
Anhaltspunkt für einen *beträchtlichen* Zusatznutzen.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist:

BSC zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein).

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC:
Ein Zusatznutzen ist *nicht belegt*.

G-BA, 2014: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI-Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers [26]

Eckpunkte der Entscheidung

Die Firma Sun Pharmaceuticals Germany GmbH hat nachträglich zur Beschlussfassung des G-BA vom 21. November 2006 über die Umsetzung der Empfehlung der Expertengruppe Off-Label zu „Carboplatin-haltigen Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie“ die Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs nach § 84 AMG ihrer Carboplatin-haltigen Arzneimittel zur Anwendung bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie erklärt.

Die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Bezug auf die Wiedergabe der Zustimmungen pharmazeutischer Unternehmer zum Off-Label-Use Carboplatin-haltiger Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie dient daher der Veröffentlichung der zustimmenden Erklärung des betroffenen pharmazeutischen Unternehmers Sun Pharmaceuticals Germany GmbH gemäß § 35c Abs. 1 Satz 7 SGB V.

IQWiG, 2013

Crizotinib – Nutzenbewertung [34]

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Crizotinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2012 übermittelt.

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib bei Patienten mit vorbehandeltem anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC),

- bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] Performance Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), im Vergleich zu Chemotherapie (Docetaxel / Pemetrexed) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (Chemotherapie-Population).

- bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG Performance Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), im Vergleich zu best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (BSC-Population).

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nicht belegt. Die Gesamtaussage des Zusatznutzens basiert auf der Aggregation des auf Endpunktebene abgeleiteten Ausmaßes des Zusatznutzens in den Teilpopulationen, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergaben.

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

Vgl. nachfolgend: Addendum

IQWiG 2013

Addendum zum
Auftrag A12-15
(Crizotinib) [35]

Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, eignet sich die Studie PROFILE 1007 zur Untersuchung des Zusatznutzens von Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie (Docetaxel / PEM) in der Chemotherapie-Population. Das ist eine Population von Patienten mit vorbehandeltem anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchiolkarzinom (NSCLC), bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] PS 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein). Die Studie kann keine Aussage machen zum Vergleich von Crizotinib und BSC für Patienten in der BSC-Population, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Population hat der pU mit der Stellungnahme keine neuen Daten vorgelegt. Das vorliegende Addendum kann deshalb ausschließlich Aussagen zur Chemotherapie-Population machen.

IQWiG, 2014:

Afatinib - Nutzen-
bewertung gemäß
§ 35a SGB V [36]

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

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Mortalität

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

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

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

Nebenwirkungen

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

Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 2

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

In der Subgruppe der Patienten mit L858R-Mutation finden sich hinsichtlich der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei positive Effekte überwiegen. Diese Effekte sind teilweise alters-abhängig. In der Gesamt-schau ergibt sich für Patienten < 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib. Für Patienten ≥ 65 Jahren gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen. Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L858R gibt es einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt ist nicht altersabhängig. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebens-qualität zeigen sich Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib. Diese sind teilweise altersabhängig, ohne eindeutige Vorteile von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen. Die altersabhängigen Effekte beeinflussen in diesem Fall die Gesamtaussage nicht wesentlich, und führen somit nicht zu einer unterschiedlichen Ein-schätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Altersgruppen. Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L828R ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed.

Cochrane Reviews

<p>de Castria TB, 2013:</p> <p>Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer [16]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of carboplatin-based chemotherapy when compared with cisplatin-based chemotherapy, both in combination with a third-generation drug, in people with advanced NSCLC. To compare quality of life in people with advanced NSCLC receiving chemotherapy with cisplatin and carboplatin combined with a third-generation drug.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>people with advanced NSCLC</p> <p>Interventionen und Komparatoren:</p> <p>regimens with cisplatin or carboplatin in combination with a third-generation drug (i.e. docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine or irinotecan)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine. • Cisplatin plus docetaxel versus carboplatin plus docetaxel. • Cisplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus paclitaxel. • Cisplatin plus vinorelbine versus carboplatin plus vinorelbine. • Cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus irinotecan. <p>We included trials comparing these compounds for any number of cycles or treatment schedules.</p> <p>Endpunkte:</p> <p><u>Primär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival. • One-year survival rate. • QoL. • Drug toxicities (according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria v2.0) <p><u>Sekundär:</u></p> <p>Objective response rate, classified according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (Eisenhauer 2009).</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>1966 bis 03/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>10 (5017), nur RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Risk of bias' tool created by The Cochrane Collaboration: mittlere bis gute Qualität</p>
--	---

Heterogenitätsuntersuchungen:

durchgeführt (siehe Punkt 3.): geringe Heterogenitäten

3. Ergebnisdarstellung

OS

There was no difference between carboplatin based and cisplatin-based chemotherapy in overall survival (hazard ratio (HR) 1.00; 95% confidence interval (CI) 0.51 to 1.97, $I^2=0\%$) and one-year survival rate (risk ratio (RR) 0.98; 95% CI 0.88 to 1.09, $I^2 = 24\%$).

ORR

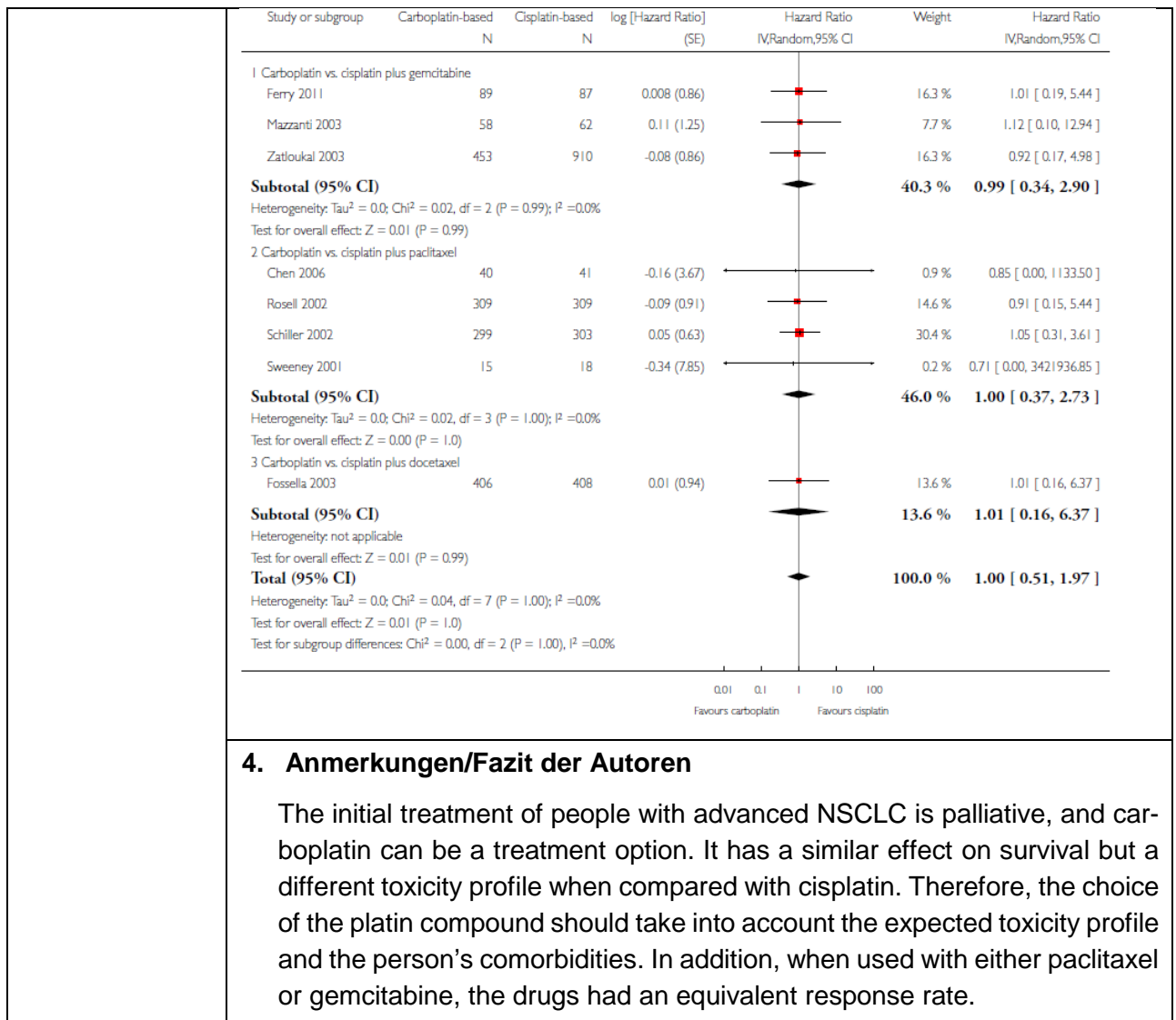
Cisplatin had higher response rates when we performed an overall analysis (RR 0.88; 95% CI 0.79 to 0.99, $I^2 = 3\%$), but trials using paclitaxel or gemcitabine plus a platin in both arms had equivalent response rates (paclitaxel: RR 0.89; 95% CI 0.74 to 1.07, $I^2 = 0\%$; gemcitabine: RR 0.92; 95% CI 0.73 to 1.16, $I^2 = 34\%$).

Adverse events

Cisplatin caused more nausea or vomiting, or both (RR 0.46; 95% CI 0.32 to 0.67, $I^2 = 53\%$) and carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.00; 95% CI 1.37 to 2.91, $I^2 = 21\%$) and neurotoxicity (RR 1.55; 95% CI 1.06 to 2.27, $I^2 = 0\%$). There was no difference in the incidence of grade III/IV anaemia (RR 1.06; 95% CI 0.79 to 1.43, $I^2 = 20\%$), neutropenia (RR 0.96; 95% CI 0.85 to 1.08, $I^2 = 49\%$), alopecia (RR 1.11; 95% CI 0.73 to 1.68, $I^2 = 0\%$) or renal toxicity (RR 0.52; 95% CI 0.19 to 1.45, $I^2 = 3\%$).

QoL

Two trials performed a quality of life analysis; however, they used different methods of measurement so we could not perform a meta-analysis.



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The initial treatment of people with advanced NSCLC is palliative, and carboplatin can be a treatment option. It has a similar effect on survival but a different toxicity profile when compared with cisplatin. Therefore, the choice of the platin compound should take into account the expected toxicity profile and the person's comorbidities. In addition, when used with either paclitaxel or gemcitabine, the drugs had an equivalent response rate.

In Planung/ Durchführung:

- First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer (Protocol 2013)
- Chemotherapy for non-small cell lung cancer in the elderly population (Protocol 2013)
- Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naive advanced non-small cell lung cancer (Protocol 2012)

Systematische Reviews

<p>Al-Saleh K et al., 2012:</p> <p>Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis [1]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the efficacy of pemetrexed with that of other treatments in advanced NSCLC</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC</p> <p>Intervention: pemetrexed</p> <p>Komparator: other treatments or placebo</p> <p>Endpunkte: Primär: OS (survival outcome with a minimum follow up of 12 months)</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (Gesamtzahl nicht angegeben; Range 146 – 1725) Nur RCT</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: accordance with the Cochrane handbook guidelines and GRADE</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Cochran Q and the <i>I</i>²</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>
--	---

TABLE 1 Studies included in the meta-analysis

Reference	Pts (n)	Regimen	Remarks	Grade and quality
Hanna <i>et al.</i> , 2004 ¹¹	288	Docetaxel 75 mg/m ² every 21 days until disease progression (median number of cycles: 4)	Second line ps 0-2	Moderate No important study limitations Direct
	283	Pemetrexed 500 mg/m ² every 21 days until disease progression (median number of cycles: 4)		No important imprecision Unlikely publication bias +++
Scagliotti <i>et al.</i> , 2008 ¹²	863	Cisplatin 75 mg/m ² on day 1 and gemcitabine 1250 mg/m ² on days 1 and 8 for 6 cycles	First line ps 0-1	Moderate-high Few important study limitations No important inconsistencies Direct
	862	Cisplatin 75 mg/m ² and pemetrexed 500 mg/m ² on day 1 for 6 cycles		No important imprecision Unlikely publication bias ++++
Ciuleanu <i>et al.</i> , 2009 ¹⁴	441	Pemetrexed 500 mg/m ² on day 1 every 21 days till disease progression (median number of cycles: 5)	Maintenance therapy ps 0-1	Moderate-high No important study limitations No important inconsistency Direct
	222	Placebo		No important imprecision Possible publication bias (sponsor heavily involved) +++
Gronberg <i>et al.</i> , 2009 ¹³	217	Gemcitabine 1000 mg/m ² on days 1 and 8 plus carboplatin AUC 5 for 4 cycles	First line ps 0-2	Moderate-high Few important study limitations No important inconsistencies Direct
	219	Pemetrexed 500 mg/m ² plus carboplatin AUC 5 for 4 cycles		No important imprecision Unlikely publication bias +++
Obasaju <i>et al.</i> , 2009 ¹⁵	74	Pemetrexed 500 mg/m ² and carboplatin AUC 6 every 3 weeks for 6 cycles	First line Abstract only	Low Serious study limitations No important inconsistency Direct
	72	Docetaxel 75 mg/m ² and carboplatin AUC 6 every 3 weeks for 6 cycles	3-Arm trial	Imprecision Unlikely publication bias +

ps = Performance status.

OS:

pemetrexed was superior to that with other treatments: HR: 0.89; 95% CI: 0.80 to 0.99

non-squamous histology: HR: 0.82; 95% ci: 0.73 to 0.91.

Pemetrexed was inferior to other chemotherapy options in patients with squamous histology: HR: 1.19; 95% ci: 0.99 to 1.43

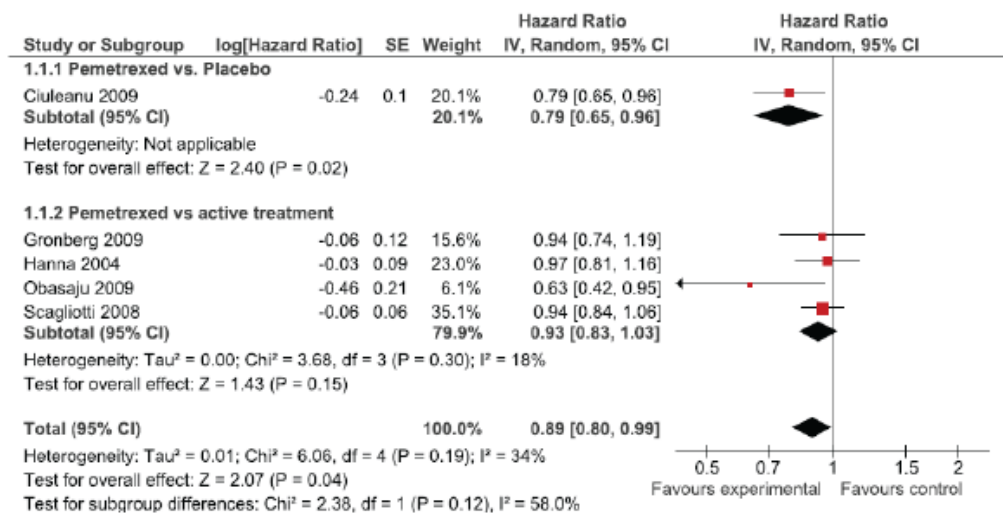


FIGURE 1 Overall effect of pemetrexed treatment.

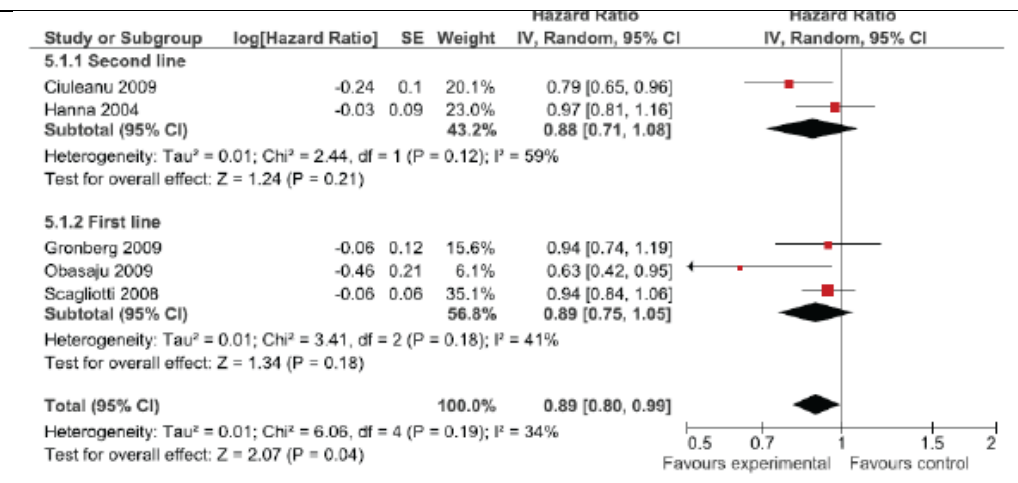


FIGURE 2 First-line compared with second-line pemtrexed.

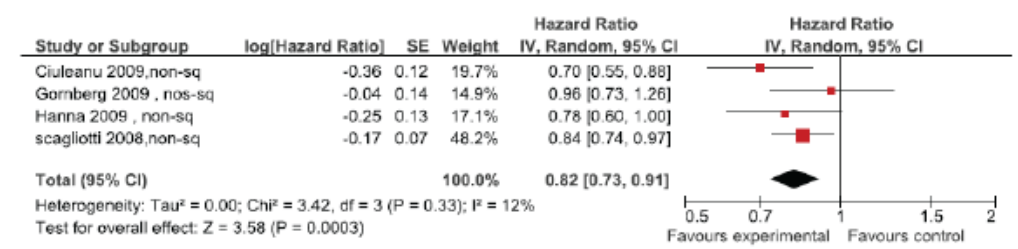


FIGURE 3 Pemtrexed in non-squamous histology.

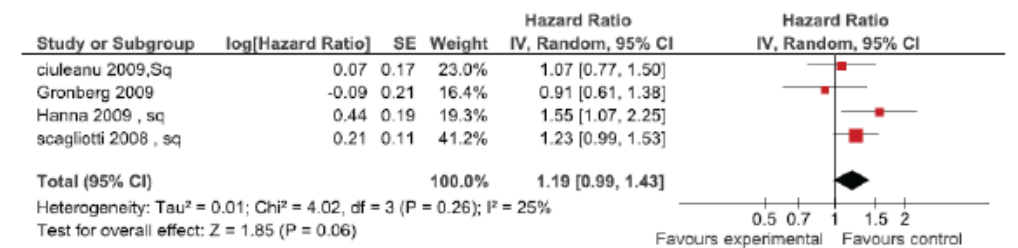


FIGURE 4 Pemtrexed in squamous histology.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Compared with other chemotherapy agents, pemtrexed is more effective for the treatment of NSCLC in patients with non-squamous histology.

Azim HA et al., 2009:
Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic overview [4]

1. Fragestellung

to compare the relative efficacy of third generation **triplet therapy** with that of standard **double therapy** in the treatment of advanced NSCLC.

2. Methodik

Population:

treatment-naïve patients with pathologically proven advanced NSCLC

Intervention:

third generation triplet therapy (vinorelbine, paclitaxel, gemcitabine and docetaxel)

Komparator:

double therapy (platinum and/or third generation cytotoxic drugs)

Endpunkte:

Response, OS, toxicity

Methode:

systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum:

k.A.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten

(Gesamt): 6 (n=2.117)

Qualitätserwertung der eingeschlossenen Primärstudien:

k.A.

3. Ergebnisdarstellung

Table 1
Trials comparing doublet to triplet therapy in patients with advanced NSCLC

Author	Therapy	n
Comella et al. [17]	Cisplatin 50 mg/m ² + gemcitabine 1000 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² on days 1, 8 repeated every 3 weeks	60
	Cisplatin 100 mg/m ² on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m ² on days 1, 8, 15 repeated every 4 weeks	60
	Cisplatin 120 mg/m ² on day 1, 29 and then every 6 weeks + vinorelbine 30 mg/m ² weekly for 10 weeks	60
Comella et al. [18]	Cisplatin 50 mg/m ² + gemcitabine 1000 mg/m ² + paclitaxel 125 mg/m ² on days 1, 8 repeated every 3 weeks for 5 cycles	114
	Cisplatin 50 mg/m ² + gemcitabine 1000 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² on days 1, 8 repeated every 3 weeks for 5 cycles	117
	Cisplatin 100 mg/m ² on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m ² on days 1, 8, 15 repeated every 4 weeks for 5 cycles	112
Alberola et al. [19]	Cisplatin 100 mg/m ² on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m ² on day 1, 8 + vinorelbine 25 mg/m ² on day 1, 8 every 21 days	188
	Cisplatin 100 mg/m ² on day 1 + gemcitabine 1250 mg/m ² on day 1, 8 repeated every 21 days	182
	Gemcitabine 1000 mg/m ² on day 1, 8 + vinorelbine 30 mg/m ² on day 1, 8 for three cycles followed by vinorelbine 30 mg/m ² on day 1, 8 + ifosfamide 3000 mg/m ² on day 1	187
Laack et al. [20]	Gemcitabine 1000 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² on days 1, 8 + cisplatin 75 mg/m ² on day 2 repeated every 3 weeks	144
	Gemcitabine 1000 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² on days 1, 8 repeated every 3 weeks	143
Paccagnella et al. [21]	Carboplatin AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m ² on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m ² on days 1 and 8 repeated every 3 weeks for at least 6 cycles	163
	Carboplatin AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m ² on day 1 repeated every 3 weeks for at least 6 cycles	156
Comella et al. [22]	Gemcitabine 1000 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² on days 1, 8 repeated every 3 weeks	110
	Gemcitabine 1000 mg/m ² + paclitaxel 125 mg/m ² on days 1, 8 repeated every 3 weeks	107
	Gemcitabine 1000 mg/m ² + vinorelbine 25 mg/m ² + cisplatin 50 mg/m ² on days 1, 8 repeated every 3 weeks	109
	Gemcitabine 1000 mg/m ² + paclitaxel 125 mg/m ² + cisplatin 50 mg/m ² on days 1, 8 repeated every 3 weeks	107

Survival (6 trials, 1.921 patients):

no statistically significant difference

Response (6 trials):

statistically significant difference in favor of triplet therapy (OR: 1.33; 95% CI, 1.50–2.23; p < 0.001, no significant heterogeneity)

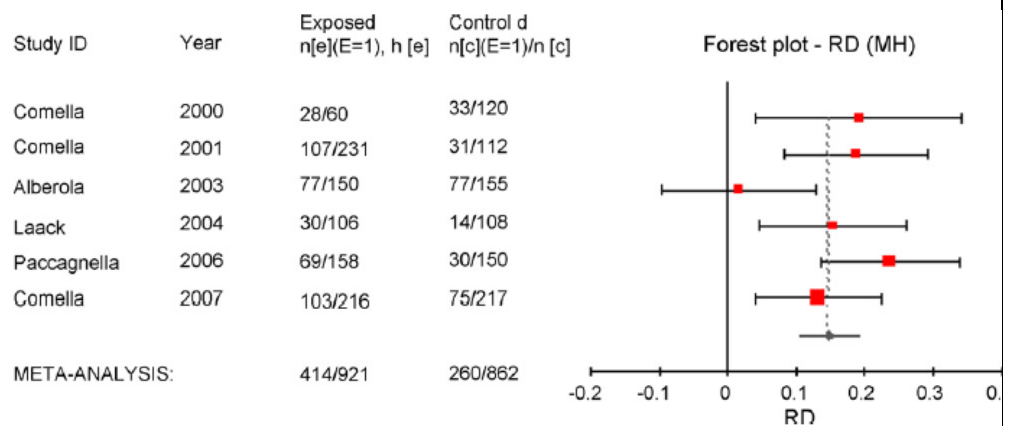


Fig. 2. Response rates.

Toxicity:

Patients who were randomized to receive triplet chemotherapy had significantly more grade III/IV toxicity in terms of myelosuppression, neurological toxicity and diarrhea. However the incidence of oral mucositis, renal

	<p>dysfunction, nausea and vomiting were not significantly different between the two groups.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>None of trials were double-blinded. Triplet therapy with third generation cytotoxic drugs is associated with higher tumor response rate at the expense of increased toxicity. Although triplet therapy had a better overall survival compared to doublet therapy, this did not reach statistical significance.</p>																																			
<p>Botrel TEA et al., 2011:</p> <p>Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis [7]</p> <p>Siehe auch Lima et al. (2011). Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [48]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To perform a systematic review and meta-analysis of all randomized controlled trials comparing the efficacy of chemotherapy (CT) plus Bevacizumab (Bev) versus CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) previously untreated locally advanced or metastatic (IIIB, with supraclavicular lymph node metastasis or malignant pleural or pericardial effusion or IV).</p> <p>Intervention: chemotherapy (CT) plus Bevacizumab (Bev)</p> <p>Komparator: chemotherapy alone</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, ORR, toxicity</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2 200), nur RCTs</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Table 1 Characteristics of included studies.</p> <table border="1" data-bbox="502 1462 1476 1827"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Design</th> <th>N</th> <th>Patients</th> <th>Histology</th> <th>Interventions</th> <th>Primary endpoint</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Johnson et al. [11]</td> <td>Randomized, double-blind active-controlled, parallel arm</td> <td>99</td> <td>Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)</td> <td>Adenocarcinoma Large-cell anaplastic Squamous cell Other</td> <td>CT^a alone or, CT^a plus Bev 7.5 mg/kg or, CT^a plus Bev 15 mg/kg</td> <td>Time to progression a tumor response rate</td> </tr> <tr> <td>Sandler et al. [10]</td> <td>Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm</td> <td>878</td> <td>Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)</td> <td>Adenocarcinoma or not other-wise specified Large-cell Bronchioloalveolar Other</td> <td>CT^a alone or, CT^a plus Bev 15 mg/kg</td> <td>Overall survival</td> </tr> <tr> <td>Reck et al. [13,29]</td> <td>Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm</td> <td>1043</td> <td>Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)</td> <td>Adenocarcinoma Large-cell Mixed (with predominantly adenocarcinoma component) Other</td> <td>CT^b alone or, CT^b plus Bev 7.5 mg/kg or, CT^b plus Bev 15 mg/kg</td> <td>Progression-free survival</td> </tr> <tr> <td>Nishio et al. [30,31]</td> <td>Randomized, open label, multicenter</td> <td>180</td> <td>Advanced or recurrent non-squamous</td> <td>Uninformed</td> <td>CT^a alone or, CT^a plus Bev 15 mg/kg</td> <td>Progression-free survival</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Abbreviations:</i> CT – chemotherapy; Bev – bevacizumab. ^a Carboplatin and paclitaxel. ^b Gemcitabine and cisplatin.</p> <p>Overall survival:</p> <ul style="list-style-type: none"> No statistically significant difference for CT plus Bev at 7.5 mg/kg (2 trials, 721 patients) (fixed effect: HR = 0.92, CI95% = 0.77–1.09; p = 0.33) 	Study	Design	N	Patients	Histology	Interventions	Primary endpoint	Johnson et al. [11]	Randomized, double-blind active-controlled, parallel arm	99	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma Large-cell anaplastic Squamous cell Other	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 7.5 mg/kg or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Time to progression a tumor response rate	Sandler et al. [10]	Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm	878	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma or not other-wise specified Large-cell Bronchioloalveolar Other	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Overall survival	Reck et al. [13,29]	Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm	1043	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma Large-cell Mixed (with predominantly adenocarcinoma component) Other	CT ^b alone or, CT ^b plus Bev 7.5 mg/kg or, CT ^b plus Bev 15 mg/kg	Progression-free survival	Nishio et al. [30,31]	Randomized, open label, multicenter	180	Advanced or recurrent non-squamous	Uninformed	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Progression-free survival
Study	Design	N	Patients	Histology	Interventions	Primary endpoint																														
Johnson et al. [11]	Randomized, double-blind active-controlled, parallel arm	99	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma Large-cell anaplastic Squamous cell Other	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 7.5 mg/kg or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Time to progression a tumor response rate																														
Sandler et al. [10]	Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm	878	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma or not other-wise specified Large-cell Bronchioloalveolar Other	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Overall survival																														
Reck et al. [13,29]	Randomized, double-blind, active-controlled, parallel arm	1043	Recurrent or advanced non-small-cell lung cancer (stage IIIB or IV)	Adenocarcinoma Large-cell Mixed (with predominantly adenocarcinoma component) Other	CT ^b alone or, CT ^b plus Bev 7.5 mg/kg or, CT ^b plus Bev 15 mg/kg	Progression-free survival																														
Nishio et al. [30,31]	Randomized, open label, multicenter	180	Advanced or recurrent non-squamous	Uninformed	CT ^a alone or, CT ^a plus Bev 15 mg/kg	Progression-free survival																														

- statistically significant difference in favor of CT plus Bev at 15 mg/kg (4 trials, 1,747 patients) (fixed effect: HR = 0.89, CI95% = 0.80–1.00; p = 0.04, I²=41%; NNT = 9)
- no statistically significant difference for CT plus Bev at 15 mg/kg (4 trials, 1,747 patients) with random effects model (HR = 0.90, CI95% = 0.76–1.07; p = 0.23)

PFS: statistically significant difference in favor of CT plus Bev at 7.5 mg/kg (2 trials, 721 patients) (fixed effect: HR = 0.78, CI95% = 0.68–0.90; p = 0.0005, I² = 30%; NNT = 4) and Bev at 15 mg/kg (1,747 patients) (fixed effect: HR = 0.72, CI95% = 0.65–0.80; p < 0.00001, I² = 60%; NNT = 3)

Overall response rate: statistically significant difference in favor of combination of CT plus Bev at 7.5 mg/kg doses (2 trials, 721 patients) (fixed effect: RR = 0.58; CI95% = 0.46–0.74; p < 0.00001, I²=0; NNT = 7) as well as at Bev at 15 mg/kg (4 trials, 1,675 patients) (RR = 0.53; CI95% = 0.45–0.63; p < 0.00001, I²=30%; NNT = 6)

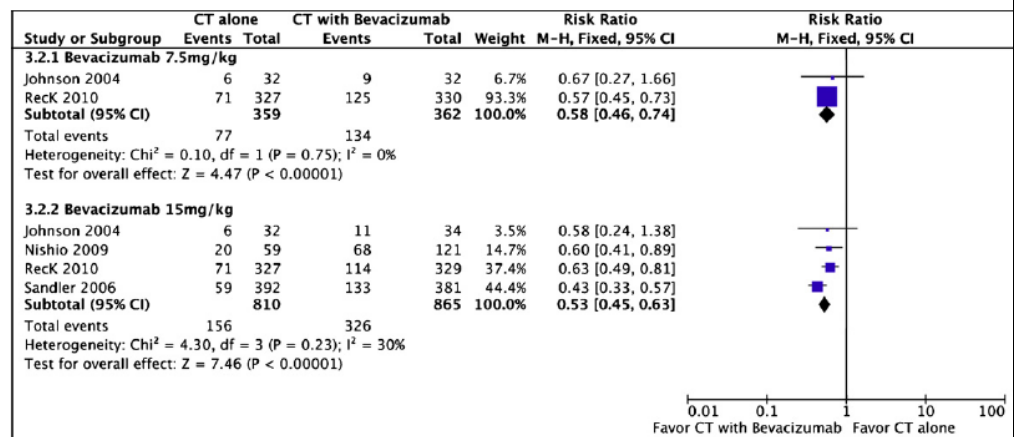


Fig. 2. comparative effect in objective response rates of CT with Bev versus CT alone. Abbreviations: CT – chemotherapy. Observation: Sandler et al.: only patients with a measurable lesion are assessed

Toxicity:

- the group receiving CT plus Bev in the dose of 7.5 mg/kg had more patients with neutropenia (fixed effect: RR = 0.79; CI95% = 0.65–0.96; p = 0.02). No differences were seen in the rates of patients with thrombocytopenia (fixed effect: RR = 0.86; CI95% = 0.66–1.12; p = 0.27).
- the group receiving CT plus Bev in the dose of 7.5 mg/kg had more patients with hypertension (fixed effect: RR = 0.30; CI95% = 0.13–0.73; p = 0.007) and bleeding events (fixed effect: RR = 0.40; CI95% = 0.16–0.97; p = 0.04).
- The group that received CT plus Bev at 15 mg/kg had more neutropenia (fixed effect: RR = 0.77; CI95% = 0.65–0.91; p = 0.002) and febrile neutropenia (fixed effect: RR = 0.44; CI95% = 0.23–0.84; p = 0.01).
- the group of patients that receiving CT plus Bev at 15 mg/kg had more patients with: haemoptysis (fixed effect: RR = 0.31; CI95% = 0.10–0.92; p = 0.03), hypertension (fixed effect: RR = 0.14; CI95% = 0.07–0.28; p < 0.00001), proteinuria (fixed effect: RR = 0.05; CI95% = 0.01–0.41; p = 0.005),

	<p>vomiting (fixed effect: RR = 0.41; CI95% = 0.22–0.77; p = 0.005), rash or desquamation (fixed effect: RR = 0.19; CI95% = 0.04–0.88; p = 0.03), and bleeding events (fixed effect: RR = 0.27; CI95% = 0.13–0.56; p = 0.0004).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The combination of CT plus Bev increased the response rate and progression-free survival of patients with NSCLC. With respect to overall survival its benefit remains uncertain.</p>
<p>Bria E et al., 2011:</p> <p>Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis [9]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to quantify the magnitude of benefit with upfront EGFR TKI in EGFR-M+ patients</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: previously untreated patients with advanced/metastatic NSCLC Interventionen: Gefitinib, erlotinib Komparator: chemotherapy Endpunkt: PFS, OS, ORR, toxicity Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: bis 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (n=2 035). 4 trials gefitinib, 3 trials erlotinib</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall survival: no statistically significant difference</p> <p>PFS: statistically significant difference in favor of EGFR TKI (HR 0.45, 95% CI 0.36–0.58, P < 0.0001, significant heterogeneity)</p> <p>ORR: statistically significant difference in favor of EGFR TKI (HR 2.08, 95% CI 1.75–2.46, P < 0.0001)</p> <p>Toxicity: Only two of the prospective RCTs reported toxicity data for the EGFR-M+ population: grades 3–4 neutropenia was significantly lower in patients receiving EGFR TKI (RR 0.012, 95% CI 0.002–0.059, P < 0.0001), without significant heterogeneity.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Bria et al. (2011): This meta-analysis provides a cumulative estimate of the magnitude of benefit obtained with EGFR TKI (gefitinib and erlotinib) when used as front-line treatment in advanced, EGFR-M+, NSCLC patients. In this setting, EGFR TKI provide an unusually large PFS benefit when compared with cytotoxic chemotherapy, with an absolute reduction in the risk of progression of 22%–30%. Similarly an advantage is achieved in terms of ORR, taking into consideration that patients often derive a clinically significant symptomatic benefit from tumor shrinkage.</p>

	<p>Gao et al. (2011): The EGFR-TKI regimen significantly prolonged PFS and increased ORR when compared with platinum-based doublet chemotherapy in the previously untreated advanced NSCLC patients with EGFR mutation. As EGFR mutations are predictor of benefit from TKIs, prospective EGFR mutation should be routinely tested before the initiation of treatment in advanced NSCLC patients. Subgroup analysis revealed statistically significant and robust data for prolonging PFS and improving ORR in patients treated with either gefitinib or erlotinib versus chemotherapy.</p> <p>5. Hinweise der FBMed</p> <p>Dem Review von Gao et al. liegen bis auf 1 RCT die gleichen Studien zu Grunde wie bei Petrelli et al. (2012) und Bria et al. (2011). Die Ergebnisse fallen vergleichbar bei den drei Reviews aus.</p>																																																																																																														
<p>Chen P et al., 2011: EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [13]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to systematically evaluate EGFR targeted therapies plus chemotherapy for advanced NSCLC</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adults (aged 18 or older) with advanced NSCLC. Patients previously exposed to EGFR-directed agents or radiotherapy were excluded (alle first-line)</p> <p>Intervention: EGFR targeted therapies plus platinum-based doublet chemotherapy</p> <p>Komparator: platinum-based doublet chemotherapy</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, ORR</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n= 5936)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Table 1 Characteristics of randomized clinical trials reviewed in the meta-analysis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Number of patients</th> <th>Mean age (years)</th> <th>Year of study</th> <th>Center</th> <th>Median OS (month)</th> <th>First-line treatment</th> <th>EGFR-targeted therapies used</th> <th>Chemotherapy used</th> <th>Jada score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gatzemeier [12]</td> <td>1,159</td> <td>60/59.1</td> <td>2007</td> <td>multicenter</td> <td>9.9/10.2</td> <td>Yes</td> <td>Erlotinib</td> <td>Gemcitabine, Cisplatin</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Herbst [9]</td> <td>1,079</td> <td>62.7/62.6</td> <td>2005</td> <td>multicenter</td> <td>10.6/10.5</td> <td>Yes</td> <td>Erlotinib</td> <td>Paclitaxel, Carboplatin</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Mok [20]</td> <td>154</td> <td>57.5/57</td> <td>2009</td> <td>multicenter</td> <td>6.8/5.1</td> <td>Yes</td> <td>Erlotinib</td> <td>Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Roy S. Herbst [14]</td> <td>690</td> <td>61/63</td> <td>2004</td> <td>multicenter</td> <td>9.8/9.9</td> <td>Yes</td> <td>Gefitinib</td> <td>Paclitaxel, Carboplatin</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Giaccone [13]</td> <td>728</td> <td>59/61</td> <td>2004</td> <td>multicenter</td> <td>9.9/10.9</td> <td>Yes</td> <td>Gefitinib</td> <td>Gemcitabine, Cisplatin</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Heymach [15]</td> <td>108</td> <td>60/59</td> <td>2008</td> <td>unclear</td> <td>10.2/12.6</td> <td>Yes</td> <td>vandetanib</td> <td>Paclitaxel, Carboplatin</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Pirker [17]</td> <td>1,125</td> <td>59/60</td> <td>2009</td> <td>multicenter</td> <td>11.3/10.1</td> <td>Yes</td> <td>Cetuximab</td> <td>Cisplatin, Vinorelbine</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Butts [19]</td> <td>131</td> <td>66/64</td> <td>2007</td> <td>multicenter</td> <td>11.9/9.26</td> <td>Yes</td> <td>Cetuximab</td> <td>Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Rosell [18]</td> <td>86</td> <td>58/57</td> <td>2008</td> <td>multicenter</td> <td>8.3/7.3</td> <td>Yes</td> <td>Cetuximab</td> <td>Vinorelbine, Cisplatin</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Lynch [16]</td> <td>676</td> <td>64/65</td> <td>2010</td> <td>multicenter</td> <td>9.69/8.38</td> <td>Yes</td> <td>Cetuximab</td> <td>Paclitaxel or Docetaxel, Carboplatin</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	Study	Number of patients	Mean age (years)	Year of study	Center	Median OS (month)	First-line treatment	EGFR-targeted therapies used	Chemotherapy used	Jada score	Gatzemeier [12]	1,159	60/59.1	2007	multicenter	9.9/10.2	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin	5	Herbst [9]	1,079	62.7/62.6	2005	multicenter	10.6/10.5	Yes	Erlotinib	Paclitaxel, Carboplatin	3	Mok [20]	154	57.5/57	2009	multicenter	6.8/5.1	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	3	Roy S. Herbst [14]	690	61/63	2004	multicenter	9.8/9.9	Yes	Gefitinib	Paclitaxel, Carboplatin	5	Giaccone [13]	728	59/61	2004	multicenter	9.9/10.9	Yes	Gefitinib	Gemcitabine, Cisplatin	5	Heymach [15]	108	60/59	2008	unclear	10.2/12.6	Yes	vandetanib	Paclitaxel, Carboplatin	4	Pirker [17]	1,125	59/60	2009	multicenter	11.3/10.1	Yes	Cetuximab	Cisplatin, Vinorelbine	3	Butts [19]	131	66/64	2007	multicenter	11.9/9.26	Yes	Cetuximab	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	2	Rosell [18]	86	58/57	2008	multicenter	8.3/7.3	Yes	Cetuximab	Vinorelbine, Cisplatin	3	Lynch [16]	676	64/65	2010	multicenter	9.69/8.38	Yes	Cetuximab	Paclitaxel or Docetaxel, Carboplatin	4
Study	Number of patients	Mean age (years)	Year of study	Center	Median OS (month)	First-line treatment	EGFR-targeted therapies used	Chemotherapy used	Jada score																																																																																																						
Gatzemeier [12]	1,159	60/59.1	2007	multicenter	9.9/10.2	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin	5																																																																																																						
Herbst [9]	1,079	62.7/62.6	2005	multicenter	10.6/10.5	Yes	Erlotinib	Paclitaxel, Carboplatin	3																																																																																																						
Mok [20]	154	57.5/57	2009	multicenter	6.8/5.1	Yes	Erlotinib	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	3																																																																																																						
Roy S. Herbst [14]	690	61/63	2004	multicenter	9.8/9.9	Yes	Gefitinib	Paclitaxel, Carboplatin	5																																																																																																						
Giaccone [13]	728	59/61	2004	multicenter	9.9/10.9	Yes	Gefitinib	Gemcitabine, Cisplatin	5																																																																																																						
Heymach [15]	108	60/59	2008	unclear	10.2/12.6	Yes	vandetanib	Paclitaxel, Carboplatin	4																																																																																																						
Pirker [17]	1,125	59/60	2009	multicenter	11.3/10.1	Yes	Cetuximab	Cisplatin, Vinorelbine	3																																																																																																						
Butts [19]	131	66/64	2007	multicenter	11.9/9.26	Yes	Cetuximab	Gemcitabine, Cisplatin or Carboplatin	2																																																																																																						
Rosell [18]	86	58/57	2008	multicenter	8.3/7.3	Yes	Cetuximab	Vinorelbine, Cisplatin	3																																																																																																						
Lynch [16]	676	64/65	2010	multicenter	9.69/8.38	Yes	Cetuximab	Paclitaxel or Docetaxel, Carboplatin	4																																																																																																						

Niedermolekulare TKIs+Chemotherapie vs. Chemotherapie (basierend auf 6 Studien mit 3918 Patienten, 3 trials mit Erlotinib, 2, trials mit Gefitinib, 1 trial mit Vandetanib):

Overall survival: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

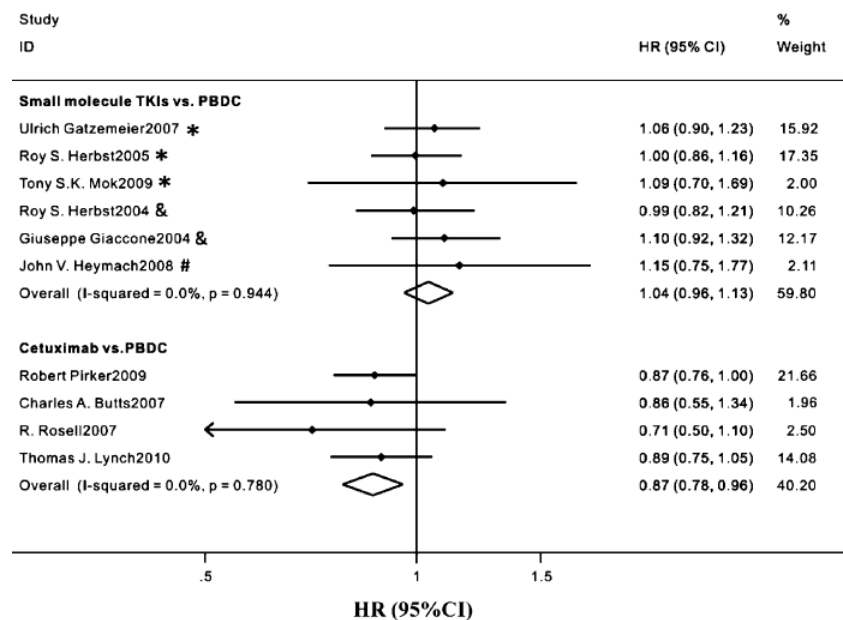


Fig. 2 Overall survival of epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted combination therapies vs. platinum-based doublet chemotherapy (PBDC). *Erlotinib administered, & gefitinib administered, # vandetanib administered, HR hazard ratio, 95% CI 95% confidence interval, HR<1 numerically longer survival than control chemotherapy group, HR>1 numerically shorter survival than control chemotherapy group, 95% CI not including the number 1 statistical difference between groups

PFS: stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie (HR=0.87, 95% KI: 0.76–0.99, p=0.030 bei gleichzeitig hoher Heterogenität I²=68,2%)

ORR: stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationstherapie (RR 1.10 95% CI, 1.00–1.20).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Small-molecule TKIs plus PBDC lead to a slightly additive efficacy compared with PBDC alone

Chen X et al., 2013:

Gefitinib or erlotinib as maintenance therapy in patients with

1. Fragestellung

Our aim was to determine the role of maintenance EGFR TKIs in patients with advanced NSCLC and to explore which subgroups of patients who will benefit from EGFR TKIs maintenance.

2. Methodik

Population:

advanced stage non-small cell lung cancer: a systematic review [14]

advanced NSCLC

Intervention:

EGFR TKIs

Komparator:

Placebo or Observation

Endpunkte:

PFS, OS

Suchzeitraum:

bis 09/2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

5 (2436)

Qualitätsbewertung der Studien:

k.A.

Heterogenitätsuntersuchungen:

I²; keine bedeutsame Heretogenität

3. Ergebnisdarstellung

- 2 Studien: gefitinib (250 mg/qd)
- 3 Studien: erlotinib (150 mg/qd) maintenance.

In all studies maintenance was commenced after 4 cycles' first line chemotherapy in stage IIIB/IV NSCLC.

All studies: a mixed population (EGFR mutated and non-mutated) and two of the studies (INFORM and SATURN) reported the outcomes of EGFR patients related to EGFR status.

Four studies were double blind and placebo controlled, and only one trial (IFCT-GFPC 0502) [13] was open label.

Table 1. Summary of characteristics and major results of the included studies.

Studies	First author/year	Number of Pts	Ethnicity Caucasian/ Asian/ Other (%)	Median Age	Non-Smoker n (%)	Adenocarcinoma n (%)	Primary endpoint/sign	Exp vs control arms	Known EGFR status n (%)	EGFR mut. Exp/control n (%)	RR (%), Exp vs control, P	PFS(m), Exp vs control, P	OS(m), Exp vs control, P	AE≥Grade3, Exp vs control (%)
INFORM [6]	Zhang L 2012	296	0/100/0	55	160 (54%)	209 (71%)	PFS/Yes	G vs placebo	79 (27%)	151(10%)/151(10%)	24% vs 1% P=0.0001	4.8 vs 2.6 P<0.0001	18.7 vs 16.9 P=0.26	10(7%) vs 5(3%)
EORTC 08021/LCPC 01/03 [8]	Gaafar RM 2011	173	NR	61	38 (22%)	89 (51%)	OS/No	G vs placebo	NR	NR	12% vs 1% P=0.004	4.1 vs 2.9 P=0.0015	10.9 vs 9.4 P=0.2	NR
SATURN [5]	Cappuzzo F 2010	889	84/15/1	60	152 (17%)	403 (45.3%)	PFS/Yes	E vs placebo	446 (50%)	22(5%) 27(6%)	12% vs 5% P=0.0006	12.3 vs 11.3 weeks P<0.0001	12 vs 11 P=0.0088	47(11%) vs 34(8%)
IFCT-GFPC 0502 [13]	Perol M 2012	310	NR	58	29 (9%)	200 (65%)	PFS/Yes	E vs placebo	188 (40.5%) [†]	NR	NR	2.9 vs 1.9 P=0.003	11.4 vs 10.8 P=0.3043	24 (15.5%) vs 4 (2.6%)
ATLAS [7]	Kabbinnar FF 2010	768	78/12/10	64	127 (17%)	609 (82%)	PFS/Yes	E+ Bev vs placebo+ Bev	NR	NR	NR	4.8 vs 3.7 P=0.0012	15.9 vs 13.9 P=0.2586	NR

Abbreviations: Pts, patients; sign, significant; Exp, experimental arm; G, Gefitinib; E, erlotinib; Bev, bevacizumab; PFS, progression free survival in months; OS, overall survival in months; AE, adverse event; NR, not reported. [†]This ratio was based on the all included patients in IFCT-GFPC 0502, n=464.
doi:10.1371/journal.pone.0059314.t001

PFS

TKIs (gefitinib and erlotinib) significantly increased progression-free survival (PFS) [hazard ratio (HR) 0.63, 95% confidence interval (CI) 0.50–0.76, I² = 78.1%] and

OS

HR = 0.84 (95% CI 0.76–0.93, I² = 0.0%) compared with placebo or observation.

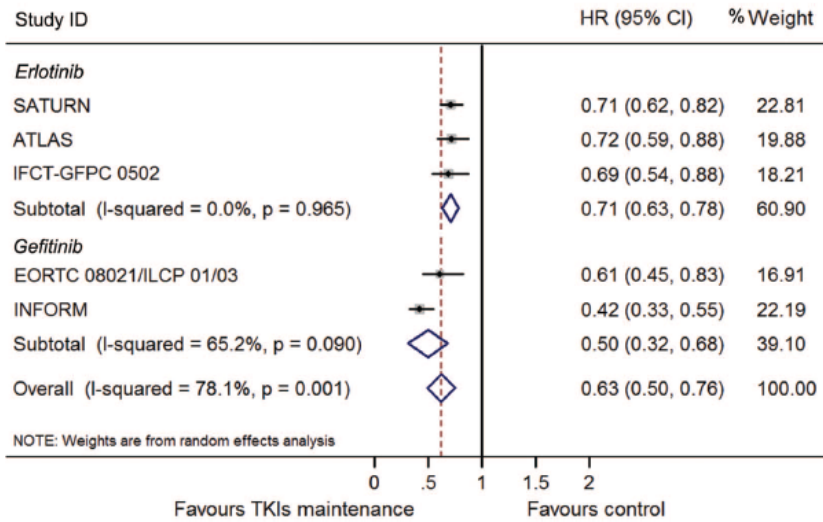
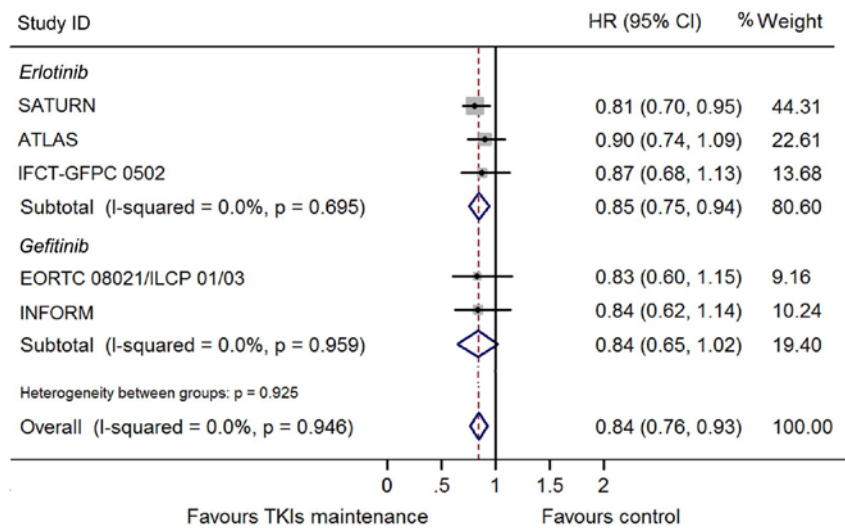


Figure 2. Meta-analysis of hazard ratio (HR) for progression free survival (PFS).



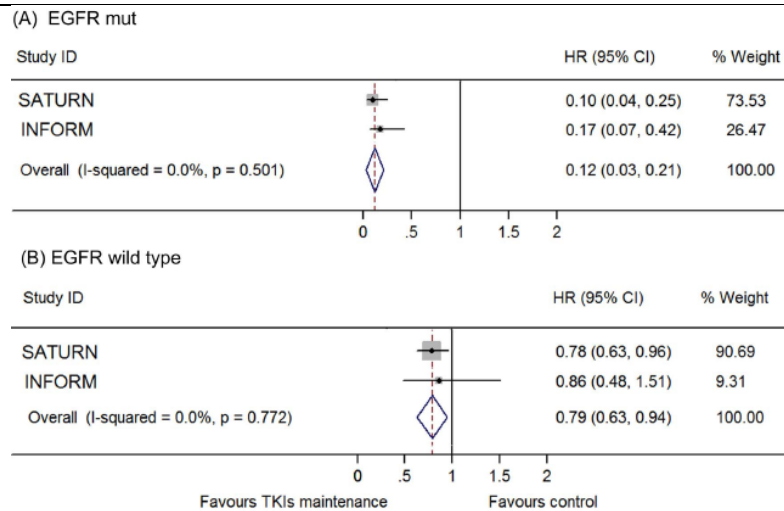


Figure 3. Meta-analysis of hazard ratio (HR) for progression free survival (PFS) according to EGFR mutation status. (A) EGFR mutation positive. (B) EGFR wild type.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results show that maintenance therapy with erlotinib or gefitinib produces a significant PFS and OS benefit for unselected patients with advanced NSCLC compared with placebo or observation. Given the less toxicity of TKIs than chemotherapy and simple oral administration, this treatment strategy seems to be of important clinical value.

Cui J et al.,2013:

The Efficacy of Bevacizumab Compared with Other Targeted Drugs for Patients with Advanced NSCLC: A Meta-Analysis from 30 Randomized Controlled Clinical Trials [15]

1. Fragestellung

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

2. Methodik

Population:

patients with confirmed stage IIIB, stage IV or recurrent NSCLC based on historical or cytological evidence

Intervention:

bevacizumab (15 mg/kg) with chemotherapy

Komparator:

standard chemotherapy alone, 1. und 2. Linie

Endpunkt:

OS, ORR, PFS

Methode:

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

Suchzeitraum:

1999 to 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

30 (k.A.)

Qualitätsbewertung der Primärstudien:

Jadad Score

3. Ergebnisdarstellung

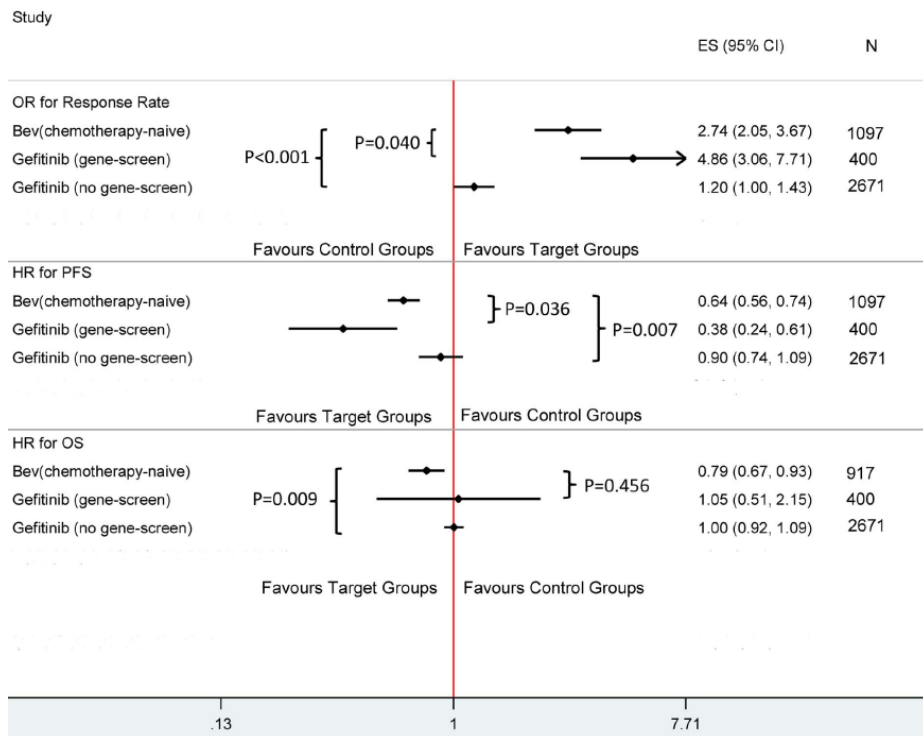
1. Linie (chemotherapy-naïve patients)

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

2. Linie

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

EGFR-Status



Response rate, PFS, OS of Bevacizumab versus Gefitinib in NSCLC patients with different EGFR status.

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

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

*HR_{adjusted} was adjusted by ln(OR_{CR08}).
 **HR_{adjusted} was adjusted by ln(HR_{PFS}).

	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Our meta-analyses showed that compared to other commonly used targeted drugs, chemotherapy with bevacizumab significantly improved patients' response rate, PFS and OS.</p> <p>In addition, bevacizumab provided significantly higher OR_{ORR}, lower HR_{PFS}, and lower HR_{OS} among chemotherapy-naïve patients, and lower HR_{PFS} among previous treated patients. It was also found that in EGFRmutated patients, gefitinib significantly improved OR_{ORR} and reduces HR_{PFS}. However, in general patients with EGFR status untested, bevacizumab showed a clear benefit in OR_{ORR}, HR_{PFS}, as well as HR_{OS}, compared with gefitinib.</p> <p>Limitierungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Our study included clinical trials with only slightly different enrollment criteria and patient demographics. However patient characteristics (age, gender, ECOG performance status) were found not to be balanced between groups in a small number of trials. Such patient level difference may lead to heterogeneity in the meta-analysis. • Inconsistency of chemotherapies of the control group did exist in this analysis, which could not be eliminated due to the study background. • Finally, the clinical trials collected in this study show high heterogeneity.
<p>Des Guetz G et al., 2012:</p> <p>Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: A meta-analysis [18]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare efficacy (1-Year Overall Survival or OS and Overall Response Rate or ORR) and safety of doublet vs single-agent chemotherapy among elderly patients aged 70 years or more. To assess the comparative efficacy and side effects of regimens including platinum derivatives or not.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: elderly patients (70 years or older) treated for metastatic or advanced NSCLC (stage IV and IIIB)</p> <p>Intervention: doublet-agent chemotherapy</p> <p>Komparator: single-agent chemotherapy</p> <p>Endpunkt: OS, ORR, toxicity</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n= 2605)</p> <p>Qualitätsbewertung der Primärstudien: k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Table 1
Main characteristics of the 13 studies included in the meta-analysis.

	Number Male/female	Patients PS %	Median age	Charlson score	Stage IIIB/IV	Pathological type SCC, AC	Treatment (dose/mg/m ²) schedule	Objective response (%)	1-Year Over- Survival (%)
Abe 2011	276 193/83	>70 yo PS 0-1 = 100%	76	ND	85/191	SCC 72 AC 176	Docetaxel 60 mg/m ² D1 D8 D15/2D2 vs Docetaxel 20 mg/m ² + Cis platin 25 mg/m ² D1 D8 D15/2D8	31/116 (27) 45/117 (38)	77/134 (58) 74/138 (54)
Quoix 2010	451 333/118	>70 yo PS 0-1 = 73%	77	1-2: 324 >2: 102	88/363	SCC 151 AC 229	Vinorelbine 30 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 1150 mg/m ² D1 D8/21D vs Paclitaxel 90 mg/m ² D1 D8 D15 + Carboplatin AUC6 D1/28D	23/211 (11) 61/210 (29)	61/226 (26) 101/225 (45)
Karampeazis 2010	94 82/12	>70 yo PS 0-1 = 83%	76 (70-92)	CIRS-G gr 3/4, 0: 35 >1: 21	20/65	SCC34 AC 35	Gemcitabine 1200 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 900 mg/m ² + Docetaxel 30 mg/m ² D1 D8/21D	5/45 (11) 13/49 (26)	23/45 (51) 32/49 (65)
Kang 2009	83 62/21	>70 yo or PS2	72	ND	14/69	SCC 16 AC 43	Docetaxel 75 mg/m ² D1/21D vs Docetaxel 35 mg/m ² D1 D8 + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21D	11/42 (26) 8/41 (19)	16/42 (38) 11/41 (27)
Hainsworth 2007	345 213/132	>65 yo or PS2	74 (45-91)	ND	87/258	SCC 67 AC 132	Docetaxel 36 mg/m ² D1 D8 D15/28D vs Docetaxel 30 mg/m ² + Gemcitabine 800 mg/m ² D1 D8 D15/28D	22/130 (13) 32/132 (18)	43/171 (25) 43/174 (25)
Sederholm 2005	119	From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 85%	ND	ND	ND	ND	Gemcitabine 1250 mg/m ² D1 D8 D 15/28D vs Gemcitabine 1250 mg/m ² + Carboplatin D1 D8 D15 (AUC 5)/28D	ND	23/57 (44) 25/61 (41)
Lilenbaum 2005	155 106/49	From Phase 3 >70 yo PS 0-1 = 82%	ND	ND	ND	ND	Paclitaxel 225 mg/m ² D1 vs Paclitaxel 35 mg/m ² + Carboplatin AUC 2.5 D1 D8/21D	16/78 (20) 28/77 (36)	24/78 (31) 27/77 (35)
Comella 2004	264 236/28	>70 yo PS 0-1 = 65%	73	1-2: 161 >2: 16	93/171	SCC 127 AC 71	Gemcitabine 1200 mg/m ² D1 D8 D15/28D vs Paclitaxel 100 mg/m ² D1 D8 D15/28D vs Gemcitabine 1000 mg/m ² + Vinorelbine 25 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 1000 mg/m ² + Paclitaxel 80 mg/m ² D1 D8/21 D	11/68 (16) 7/63 (11) 13/68 (19) 18/65 (28)	17/68 (25) 13/63 (21) 18/68 (26) 25/65 (38)

Table 1 (Continued)

	Number Male/female	Patients PS %	Median age	Charlson score	Stage IIIB/IV	Pathological type SCC, AC	Treatment (dose/mg/m ²) schedule	Objective response (%)	1-Year O- Survival (%)
Gridelli 2003	698 581/117	>70 yo PS 0-1 = 80%	74	1-2: 305 >2: 315	209/489	SCC 315 AC 235	Vinorelbine 30 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 1200 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 1200 mg/m ² + Vinorelbine 30 mg/m ² D1 D8/21D	42/233 (18) 37/233 (16) 49/232 (21)	89/233 (38) 65/233 (28) 70/232 (30)
Fracl 2001	120 60/60	>70 yo PS 0-1 = 73%	74 (70-83)	1-2: 69 >2: 22		SCC 57 AC 47	Vinorelbine 30 mg/m ² D1 D8/21D vs Gemcitabine 1200 mg/m ² + Vinorelbine 30 mg/m ² D1 D8/21D	9/60 (15) 13/60 (22)	8/60 (13) 18/60 (30)

SCC: squamous cell carcinoma; AC: adenocarcinoma.

Overall survival:

- Overall effect: no statistically significant difference
- Platinum-based therapy (5 trials): no statistically significant difference
- Non-platinum-based therapy (5 trials): no statistically significant difference
- Docetaxel (5 trials): no statistically significant difference
- Paclitaxel (3 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 0.76; 0.60–0.97; random effect model)

Response rate:

- Overall effect: statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.51; 1.22–1.86; p < 0.001; random effect model)
- Platinum-based therapy (4 trials): no statistically significant difference
- Non-platinum-based therapy (5 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.36, 95% CI: 1.11–1.67; p = 0.003; fixed effect model)
- Docetaxel (5 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR 1.40; 1.07–1.83; fixed effect model)

- Paclitaxel (3 trials): statistically significant difference in favor of doublet therapy ORR (HR 2.32; 1.71–3.15; fixed effect model)

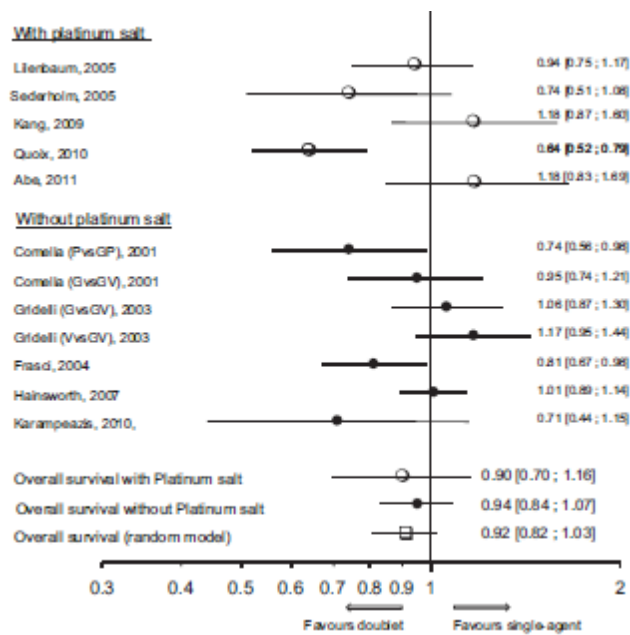


Fig. 2. Forest plot of studies including or not a platinum salt and assessing overall survival. By convention, a Hazard Ratio < 1 corresponds to a higher survival for doublet chemotherapy compared with single agent.

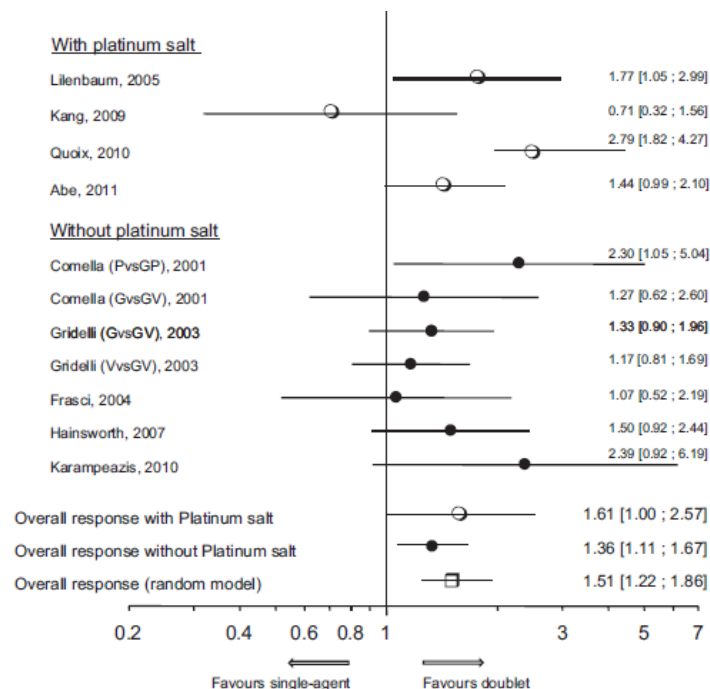


Fig. 3. Forest plot of studies including or not a platinum salt and assessing response rate. By convention, a Hazard Ratio < 1 corresponds to higher response for doublet chemotherapy compared with single agent.

Toxicity:

	<p>All grade <u>nausea/vomiting</u> was similar for doublets and single agents, whereas <u>neutropenia</u>, <u>thrombocytopenia</u> and <u>anemia</u> were significantly more frequent for doublets compared with single agents (HRs 1.26, 1.15–1.39, fixed effect model; 1.75, CI 1.11–2.77 random effect model; 1.33, CI 1.17–1.52 fixed effect model respectively; all p inferior to 0.001).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Platinum-based doublets represent the gold standard of chemotherapy of NSCLC. Our MA does not firmly confirm the superiority of platinum-based doublets among elderly patients. The great majority of studies used carboplatin, which seems preferable since it is devoid of renal toxicity.</p> <p>The benefit to-risk ratio of doublets in advanced NSCLC might be more favorable than that of single agents, at least for doublets including platinum derivatives and in elderly patients with good performance status. Doublets not including platinum derivatives showed an increased toxicity without improving survival and should therefore be avoided in elderly patients with good performance status.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Keine Information über Therapielinie</p>
<p>Di Maio M, et al., 2009:</p> <p>Meta-Analysis of Single-Agent Chemotherapy Compared with combination Chemotherapy as Second-Line Treatment of advanced non-small-cell lung cancer [20]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>2. Methodik</p> <p>Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit Metaanalyse.</p> <p>Vergleich: Kombinationschemotherapie (Doxetacel+Gemcitabin, Gemcitabin+Irinotecan, Pemetrexed+Carboplatin, Cisplatin+ Irinotecan, Doxetacel + Irinotecan, Doxetacel+Gemcitabin) vs. Monochemotherapie (Doxetacel, Pemetrexed, Cisplatin oder Irinotecan)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben, • Ansprechrates, • progressionsfreies Überleben, • Nebenwirkungen <p>Suchzeitraum:</p> <p>1997 bis 06/2008</p> <p>Anzahl der eingeschlossenen Studien / Patienten:</p> <p>6 (847) Single agent: n=428; Kombination n= 419</p> <p>3. Ergebnisse (basierend auf 6 Studien mit 847 Patienten):</p>

Table 1. Characteristics of the Six Randomized Trials Included in the Meta-Analysis

Parameter	Study					
	Takeda et al ⁹	Georgoulas et al ¹⁰	Georgoulas et al ¹¹	Wachters et al ¹²	Gebbia et al ¹⁴	Smit et al ¹⁵
Phase of the study	III	II*	II*	II	III	II*
Treatment dose and schedule						
Single-agent arm	Docetaxel 60 mg/m ² day 1 every 3 weeks	Irinotecan 300 mg/m ² day 1 every 3 weeks	Cisplatin 80 mg/m ² day 1 every 3 weeks	Docetaxel 75 mg/m ² day 1 every 3 weeks	Docetaxel 33.3 mg/m ² days 1, 8, 15 every 4 weeks	Pemetrexed 500 mg/m ² day 1 every 3 weeks
Combination arm	Docetaxel 60 mg/m ² day 8 + gemcitabine 800 mg/m ² days 1 and 8 every 3 weeks	Gemcitabine 1,000 mg/m ² days 1 and 8 + irinotecan 300 mg/m ² day 8 every 3 weeks	Cisplatin 80 mg/m ² day 8 + irinotecan 110 mg/m ² day 1, 100 mg/m ² day 8, every 3 weeks	Docetaxel 60 mg/m ² day 1 + irinotecan 200 mg/m ² day 1 every 3 weeks	Docetaxel 30 mg/m ² days 1, 8, 15 every 4 weeks + gemcitabine 800 mg/m ² days 1 and 8 every 4 weeks or vinorelbine 20 mg/m ² days 1 and 8 every 4 weeks or capecitabine 1,300 mg/m ² days 5 to 18 every 4 weeks	Pemetrexed 500 mg/m ² day 1 every 3 weeks + carboplatin AUC5 day 1 every 3 weeks
Primary end point	Overall survival	Overall survival	Overall survival	Response rate	Overall survival	Time to progression
Planned sample size	284	144	130	106	375	240
Actual sample size	130	147	139	108	84	240
Start of the accrual	January 2002	September 1999	July 1999	October 2000	May 2005	October 2005
End of the accrual	April 2003	December 2001	November 2002	January 2003	December 2006	May 2007
Median follow-up, weeks	90.4	59.4	91.6	74.3	70.7	64.0
Trial quality (MERGE criteria)	B1	B1	B1	B1	B1	B1
Eligibility criteria						
Age	20-75	≥ 18	≥ 18	≥ 18	18-75	≥ 18
Performance status	ECOG 0-1	WHO 0-2	WHO 0-2	ECOG 0-2	ECOG 0-2	ECOG 0-2
Previous lines of chemotherapy	1	1-2	1-2	1	1	≥ 1
Previous treatment	Platin based	Platin based	Taxane + gemcitabine	Platin- or nonplatin-based	Platin based	Relapse > 3 months after platin based

Abbreviations: AUC5, area under the time concentration curve 5; MERGE, Method for Evaluating Research and Guideline Evidence; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.
*Defined randomized phase II, sample size was actually calculated according to phase III design, with formal comparison between treatment arms.

Allgemein: 2 Studien der Phase III und 4 Studien der Phase II. 90% der Patienten hatten einen PS von 0 oder 1; 80% der Patienten hatten vorher eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Alle, bis auf eine Studie, Studien testeten eine von der Erstlinientherapie abweichende Therapie.

- **Gesamtüberleben:** Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionen.
- **Ansprechrate:** Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Kombinationschemotherapie (15.1% vs. 7.1%; p=0.0004).
- **Progressionsfreies Überleben:** Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter der Kombinationschemotherapie (14 Wochen vs. 11.7 Wochen; p=0.0009; HR: 0.79; 95%KI: 0.68-0.91).
- **Nebenwirkungen:** Es traten stat. signifikant mehr hämatologische (41% vs. 25%; p<0.0001) und nicht-hämatologische Nebenwirkungen (28% vs. 22%; p=0.034) Grad 3-4 unter der Kombinationschemotherapie auf.

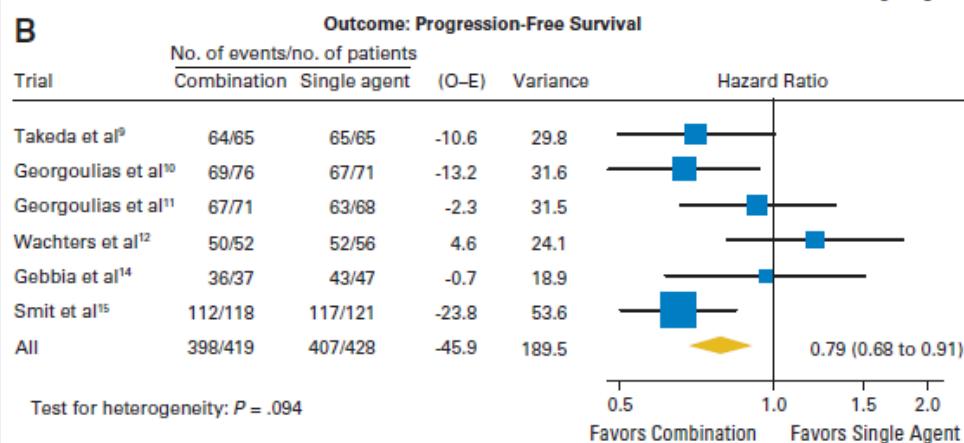
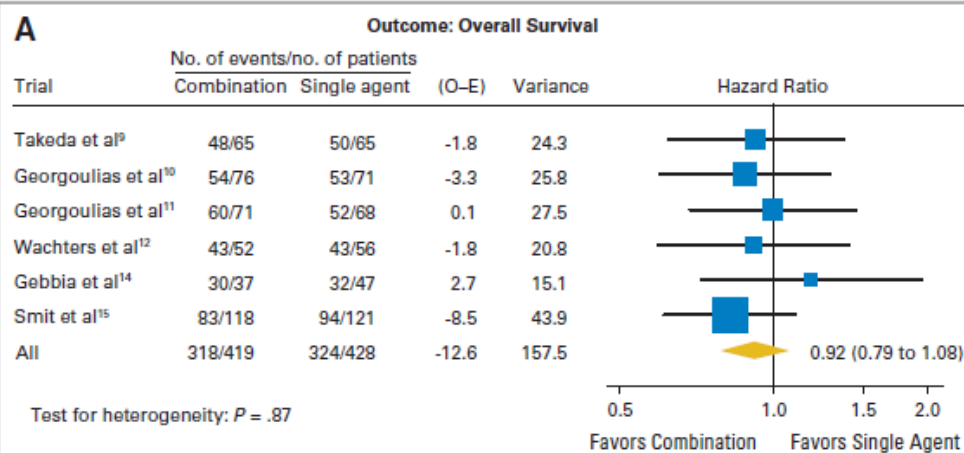


Table 3. Summary of Grade 3-4 Adverse Effects By Treatment

Adverse Effect	No. of Patients With Available Data	Single Agent		Combination		Exact OR	95% CI	P*	P for Homogeneity†
		No.	%	No.	%				
Neutropenia	786	95	24	136	36	2.04	1.38 to 3.04	.0002	.0002
Febrile neutropenia	839	31	7	31	7	1.00	0.57 to 1.76	.99	.032
Anemia	839	9	2	37	9	4.47	2.08 to 10.70	< .0001	.17
Thrombocytopenia	839	7	2	40	10	6.24	2.71 to 16.76	< .0001	.51
Any hematologic	839	106	25	172	41	2.62	1.83 to 3.79	< .0001	.015
Nausea/vomiting	839	12	3	23	6	1.94	0.91 to 4.36	.081	.85
Mucositis	839	2	< 1	1	< 1	0.48	0.01 to 9.31	.62	.99
Diarrhea	839	20	5	42	10	2.28	1.25 to 4.28	.006	.0004
Constipation	839	7	2	3	1	0.42	0.07 to 1.96	.22	.30
Cardiovascular	710	3	1	5	1	1.85	0.35 to 12.04	.49	.66
Pulmonary	700	9	3	10	3	1.15	0.40 to 3.29	.82	.064
Neurological	839	4	1	5	1	1.28	0.27 to 6.50	.75	.67
Liver	839	6	1	6	1	1.01	0.27 to 3.84	.99	.40
Renal	839	—	—	1	< 1	—	—	.48	—
Any nonhematologic	839	92	22	118	28	1.43	1.02 to 2.00	.034	.036

NOTE. Toxicity analysis performed on 839 patients (841 patients received at least one administration of chemotherapy; toxicity data not available in two patients).
Abbreviation: OR, odds ratio.
*Exact test stratified by trial.
†Exact test for homogeneity of ORs.

Fazit der Autoren

'Doublet chemotherapy as second-line treatment of advanced NSCLC significantly increases response rate and progression-free survival, but is more toxic and does not improve overall survival compared to single-agent.'

Hinweis FB Med

	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in den Behandlungsschemata • no funding information • Col declared • study quality assessed with standardized method • heterogeneity calculated and reported • publication bias seems unlikely
<p>Ganguli A et al., 2013:</p> <p>The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review [21]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This review assessed QOL outcomes of approved, guideline- supported 2L chemotherapy with docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed in advanced NSCLC.</p> <p>The purpose of this review is to systematically assess the available literature reporting QOL results in clinical trial studies of guideline-supported 2L chemotherapy with docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed for the treatment for advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC</p> <p>Intervention: Patients were treated with docetaxel, pemetrexed, erlotinib, or gefitinib; Second-line (2L)</p> <p>Komparator: Nicht spezifiziert</p> <p>Endpunkte: quality of life (QOL)</p> <p>Suchzeitraum: 2000 bis 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 (nicht berichtet; Range: 31 – 1692) RCT und CCT nur Studien mit mehr als 20 Patienten, auf QOL wurde im Abstract oder Titel hingewiesen</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Checklist for Evaluating QOL Outcomes in Cancer Clinical Trials</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Nicht berichtet</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 - docetaxel • 4 - erlotinib • 11 - gefitinib and

• 1 – pemetrexed

Table 1 Overview of the key QOL study features

Studies included	N	Study type		Population				Agent	QOL instrument
		Trial phase	Design	Age (median)	Male (%)	PS	Stage IV (%)		
Dancey [16]	204	3	AC	62	65	1	NR	D v. BSC	LCSS, EORTC
Fidias [29]	309	3	AC	65	62	0/1	85	D	LCSS
Gebbia [17]	84	3	AC	62	77	0/1	89	D; D/Gem or V; D/C	EORTC
Gridelli [30]	220	3	AC	63	83	1	86	D	EORTC
Krzakowski [31]	551	3	AC-OL	61	75	0	62	D v. V	FACT-L
Lai [32]	50	2	AC	68	76	1	85	D	LCSS
Park [33]	452	3	AC	58	69	0/1	82	D	EORTC
Paz-Ares [34]	849	3	AC	63	72	1	81	D v. P	FACT-L
Bezjak [18]	731	3	PC	62	65	1	NR	E v. Pbo	EORTC
Wheatley-Price [35]	731	3	PC	62	65	1	NR	E v. Pbo	EORTC
Cappuzzo [36]	889	3	PC	60	73	1	74	E v. Pbo	FACT-L
Perez-Soler [37]	57	2	SA	NR	40	1	84	E	EORTC
Cella [38]	216	2	AC	61	59	1	NR	G	FACT-L
Fukuoka [39]	210	2	AC	61	75	1	78	G	FACT-L
Gelibter [40]	57	NR	SA	62	70	1	92	G	EORTC
Kim [19]	1466	3	AC-OL	61	64	1	53	G v. D	FACT-L
Kris [41]	216	2	AC	61	59	1	85	G	FACT-L
Lee [42]	167	3	AC-OL	57	67	1	86	G v. D	FACT-L
Mu [43]	31	NR	SA	64	58	1	84	G	EORTC
Sekine [44]	489	3	AC-OL	NR	62	1	65	G	FACT-L
Takeda [45]	300	3	SA	63	35	1	82	G	FACT-L
Thatcher [46]	1692	3	PC	62	67	1	47	G v. Pbo	FACT-L
Cufer [47]	141	2	OL	63	69	1	60	G v. D	FACT-L
Hanna [12]	571	3	AC	59	69	0/1	75	P v. D	LCSS

AC, active control; BSC, best supportive care; C, capecitabine; CT, clinical trial; D, docetaxel; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FACT-L, Function Assessment of Cancer Therapy-Lung; Gem, gemcitabine; CSS, Lung Cancer Symptom Scale; NR, not reported; OL, open-label; P, paclitaxel; PC, placebo control; Pbo, placebo; PS, performance status; QOL, quality of life; SA, single arm; V, vinflunine

Table 2 Summary of QOL-related significant results stratified by therapeutic agent

Domain/areas	Docetaxel	Gefitinib	Erlotinib
Overall QOL	T	X	X
Domain specific			
Social functioning		X	
Physical functioning		X	X
Emotional functioning		X	X, T
Role functioning	X	X	
Symptoms			
Pain	X, T	X	X, T
Appetite	X, T	X	
Cough	X, T	X	X, T
Dyspnea	X	X	X, T
Fatigue	X	X	X
Vomiting	X, T		
Sore mouth			X
Constipation			X
Analgesic use	X, T		T
Hair loss	T		T
Hemoptysis	X		
Diarrhea	T		
Trial outcome index		T	

No significant results were found for pemetrexed

QOL, quality of life; T, significant effects on time to deterioration; X, significant results in QOL score

Table 3 Key findings on overall and domain/symptom QOL outcomes			
	Docetaxel	Gemtinitab	Erlotinib
Overall QOL	NS reported in 5 studies [16, 29–31, 34]	NS reported in 7 studies [38–42, 46, 47] FACT-L and TOI ↑ in FACT-L & TOI was 1.99 and 1.82 times as likely v. D; ($p = 0.0001$ and 0.0026 , respectively) [19] ↑ FACT-L & TOI was 1.89 and 2.72 times as likely v. D; ($p = 0.023$, $p = 0.002$, respectively) [44] ↑ in FACT-L/TOI scores (3.7 and 4.3) v. D ($p = 0.022$, 0.001 , respectively) [44] EORTC: ↑ after 8 weeks ($p = 0.01$), single arm [43]	EORTC ↑ v. Pbo ($p = 0.04$) [18]
Domain or symptomatic QOL	NS reported in 4 studies [16, 30, 31, 34] Pain ↓ v BSC ($p = 0.005$) [16] Appetite ↓ D + W/Gem v. D ($p = 0.05$) [17] ↓ in weekly v. tri-weekly D ($p = 0.03$) [32] Vomiting ↑ w D + V or Gem v. D ($p = 0.05$) [17] ↓ in 4 cycles v. 6 cycles of D ($p < 0.05$) [33] Hemoptysis ↑ w D + V or Gem v. D ($p = 0.05$) [17] Use of analgesics ↑ w D + V or Gem v. D ($p = 0.05$) [17] Fatigue ↓ v. BSC ($p = 0.006$) [16] Role function ↑ in 4 cycles v. 6 cycles of D ($p < 0.05$) [33] Dyspnea ↓ in 4 cycles v. 6 cycles of D ($p < 0.05$) [33] Score mouth ↓ in 4 cycles v. 6 cycles of D ($p < 0.05$) [33]	Pain ↓ chest, arm, and other ($p = 0.04$, 0.03 , 0.02), single arm [43] Appetite ↓ appetite loss ($p = 0.01$), single arm [43] Fatigue ↓ ($p < 0.01$), single arm [43] Dyspnea ↓ ($p < 0.01$), single arm [43] Emotional functioning ↑ ($p < 0.01$), single arm [43] Physical functioning ↑ ($p = 0.01$), single arm [43] Role functioning ↑ ($p = 0.03$), single arm [43] Social functioning ↑ ($p = 0.01$), single arm [43] Symptom score ↑ LCS (FACT-L) score v. Pbo ($p = 0.019$) [46] Cough ↓ ($p < 0.01$), single arm [43]	Pain ↓ v. Pbo ($p = 0.006$) [18] ↓ in patients < 70 v. Pbo ($p = 0.02$) [35] Score mouth ↑ v. Pbo ($p < 0.0001$) [18] Dyspnea ↓ v. Pbo ($p = 0.006$) [18] Diarrhea ↑ v. Pbo ($p < 0.0001$) [18] Constipation ↓ v. Pbo (0.00) [18] Hair loss ↑ v. Pbo ($p < 0.0001$) [18] Emotional functioning ↑ v. Pbo ($p = 0.04$) [18] Physical functioning ↑ v. Pbo ($p = 0.006$) [18] Cough ↓ v. Pbo ($p = 0.006$) [18] ↓ in pts < 70 v. Pbo ($p = 0.01$) [35]
<p>Pemetrexed: NS results reported for improvements in average symptom burden index versus docetaxel. No p values reported for anorexia, fatigue, dyspnea, hemoptysis, pain [12, 48]</p> <p>↑ / ↓ increased/decreased QOL; BSC, best supportive care; D, docetaxel; FACT-L, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung; Gem, gemcitabine; LCS, lung cancer scale; NR, not reported; NS, non-significant; Pbo, placebo; QOL, quality of life; TOI, trial outcome index; Tx, treatment; V, vinorelbine</p>			

Table 4 Time to deterioration in QOL

	Docetaxel	Erlotinib
Overall QOL	NS in 3 studies [12, 29, 34] EORTC Less deterioration in mean QOL today (11.2 v. 27) for D 100 mg/m ² v. BSC at last available assessment (median time to last assessment NR) [16]	NS reported in 2 studies [36, 37]
Domain or symptomatic QOL	Pain Less deterioration in mean pain score v. BSC (2.3 v. 13.6; <i>p</i> = 0.006) at last assessment [16] ↓ (<i>p</i> = 0.04) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30] Appetite ↓ at 4 and 8 weeks in D + V or Gem versus D (<i>p</i> = 0.05) [17] Vomiting NS at 4 wks, ↑ at 8 weeks (<i>p</i> = 0.05) in D + V or Gem versus D [17] Hemoptysis NS at 4 wks, ↑ at 8 weeks (<i>p</i> = 0.05) in D + V or Gem versus D [17] Use of analgesics NS at 4 wks, ↑ at 8 weeks (<i>p</i> = 0.05) in D + V or Gem versus D [17] Hair loss ↓ hair lost (<i>p</i> = 0.001) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30] Cough ↓ cough (<i>p</i> = 0.007) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30] Diarrhea ↑ (<i>p</i> = 0.01) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30]	Pain Median time (months) to deterioration was 2.8 v. 1.9 (<i>p</i> = 0.03, full sample; 0.01, pts < 70) v. Pbo [18, 35] E treatment and stable disease after prior therapy were associated with ↑ time to deterioration [18] Time to pain onset (HR 0.61, <i>p</i> = 0.008) was sig. ↑ v. Pbo [36] Pain was significantly reduced at 2 weeks but returned to baseline levels by study closure [37] ↓ at 2 wks (<i>p</i> < 0.05), ↑ to baseline at last assessment, single arm [37] Use of analgesics Time to analgesic use (HR 0.66, <i>p</i> = 0.02) was significantly ↑ v. Pbo [36] Cough Median time (months) to deterioration was 4.9 v. 3.7 (<i>p</i> = 0.04) v. Pbo [18] E treatment and never having smoked were associated with ↑ time to deterioration [18] Median time (months) to deterioration was 7.4 v. 3.2 in pts > 70 years v. Pbo (<i>p</i> = 0.04) [35] Dyspnea Median time (months) to deterioration dyspnea: 4.7 v. 2.9 (<i>p</i> = 0.04) v. Pbo [18] E treatment, PS 0 or 1 and stable disease after prior therapy were associated with ↑ time to deterioration [18] Median time (months) to deterioration was 4.6 v. 3.1 in pts < 70 (<i>p</i> = 0.04) v. Pbo [35] Emotional functioning ↑ at 4 weeks (<i>p</i> < 0.05), ↓ to baseline at last assessment, single arm [37]

Gefitinib: Time to worsening of TOI was significantly longer on gefitinib than docetaxel [44]; non-significant results seen in overall QOL, pain, hemoptysis, and hair loss [39–41]

Pemetrexed: Time to deterioration NS v. pemetrexed [48]

↑ / ↓ increased/decreased QOL; BSC, best supportive care; D, docetaxel; E, erlotinib; FACT-L, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung; Gem, gemcitabine; HR, hazard ratio; NR, not reported; NS, non-significant; Pbo, placebo; PS, performance status; Pts, patients; QOL, quality of life; SS, statistically significant; TOI, trial outcome index; Tx, treatment; V, vinorelbine; Wks, weeks

- Studienqualität sehr heterogen

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Significant improvements in overall QOL with 2L chemotherapy for advanced NSCLC were infrequent. Single-arm studies and those with less toxic regimens more commonly provided statistically significant improvements in QOL outcomes. Methodological heterogeneity impedes cross-study QOL comparisons.

Gao et al., 2009:

A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-

1. Fragestellung

To compare the **gemcitabine plus platinum** with **vinorelbine plus platinum** regimens in first-line treatment of advanced NSCLC.

2. Methodik

Population:

Patients must be pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage. First-line

Intervention:

gemcitabine plus platinum

Komparator:

small-cell lung cancer [22]

vinorelbine plus platinum

Endpunkt:

ORR, 1-year survival, toxicity

Methode:

systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum:

1996 bis 2008

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten :

9 (n= 2 186)

3. Ergebnisdarstellung

Survival (9 trials, 2186 patients): no statistically significant difference

In subgroup analysis of seven trials containing gemcitabine or vinorelbine plus cisplatin, the results showed that there was also no statistically significant difference between the two groups

Response (8 trials): no statistically significant difference

Toxicity (9 trials): Vinorelbine plus platinum chemotherapy led to more frequent grade 3 or 4 neutropenia, nephrotoxicity, constipation and phlebitis (OR, 0.37; 95%CI, 0.26–0.52; p < 0.00001; OR, 0.38; 95%CI, 0.25–0.57; p < 0.00001; OR, 0.50; 95%CI, 0.27–0.92; p = 0.03 and OR, 0.13; 95%CI, 0.05–0.32; p < 0.00001, respectively), while gemcitabine plus platinum chemotherapy inclined to developing more grade 3 or 4 thrombocytopenia (OR, 11.37; 95%CI, 4.56–28.38; p < 0.00001).

Table 1
Baseline characteristics of the nine trials comparing gemcitabine plus platinum with vinorelbine plus platinum for advanced NSCLC.

First author	Quality scores	Group	n	Eligible for evaluation	PS 0-1 (%)	Stage IV (%)	Mean age	Male (%)	CR+PR	1-year OS (%)
Martoni [18]	2	GEM1200 mg/m ² d1,8 + DDP75 mg/m ² d1	143	135	100 ^d	56.0	63	81.5	36	44
		NVB25 mg/m ² d1,8 + DDP75 mg/m ² d1	143	137	100 ^d	65.0	62	75.9	44	40
Vokes [19]	2	GEM1250 mg/m ² d1,8 + DDP80 mg/m ² d1 ^a	62	62	100	0 ^c	62	66.0	42	68
		NVB25 mg/m ² d1,8 + DDP80 mg/m ² d1 ^b	55	55	100	0 ^c	58	76.0	38	65
Scagliotti [20]	2	GEM1250 mg/m ² d1,8 + DDP75 mg/m ² d1	205	205	95	81.0	63	81.0	62	37
		NVB25 mg/m ² /wk + DDP100 mg/m ² d1 ^c	203	201	92	81.0	63	78.0	61	37
Liu [21]	2	GEM1000 mg/m ² d1,8 + DDP30 mg/m ² d1	83	83	100	59.0	59	62.7	36	31
		NVB25 mg/m ² d1,8 + DDP30 mg/m ² d1	99	97	100	60.6	56	54.5	41	35
Helbekkmo [22]	2	GEM1000 mg/m ² d1,8 + CBP4 AUC d1	222	214	71	72.0	67	64.0	–	30
		NVB25 mg/m ² d1,8 + CBP4 AUC d1	222	218	72	70.0	67	59.0	–	28
Comella [23]	2	GEM1000 mg/m ² d1,8,15 + DDP100 mg/m ² d1 ^c	70	60	100	60.0	60	90.0	18	40
		NVB30 mg/m ² /wk + DDP120 mg/m ² d1 ^c	68	60	100	56.7	61	93.3	15	34
Thomas [24]	2	GEM1250 mg/m ² d1,8 + CBP6AUC d1	51	48	86.3	86.3	60	82.4	10	47
		NVB30 mg/m ² /wk + DDP80 mg/m ² d1	49	42	87.8	95.9	56	83.7	14	47
Gebbia [25]	2	GEM1400 mg/m ² d1,8 + DDP100 mg/m ² d8 ^c	138	138	81	54.0	60	78.0	46	20
		NVB25 mg/m ² d1,8 + DDP100 mg/m ² d1 ^c	140	140	83	53.0	63	76.0	62	24
Ohe [26]	2	GEM1000 mg/m ² d1,8 + DDP80 mg/m ² d1	151	146	100	79.5	61	69.2	44	60
		NVB25 mg/m ² d1,8 + DDP80 mg/m ² d1	150	145	100	82.1	61	69.7	48	48

PS: Zubrod-ECOG-WHO; 1y OS: 1-year survival; DDP: cisplatin; CBP: carboplatin; CR: complete response; PR: partial response.

^a Gemcitabine 1250 mg/m² on days 1, 8, 22, and 29 and 600 mg/m² on days 43, 50, 64, and 71.

^b Vinorelbine 25 mg/m² on days 1, 8, 15, 22, and 29 and 15 mg/m² on days 43, 50, 64, and 71.

^c Twenty-eight days every cycle, the rest 21 days every cycle.

^d Karnofsky ≥ 70.

^e Stage III = 100%.

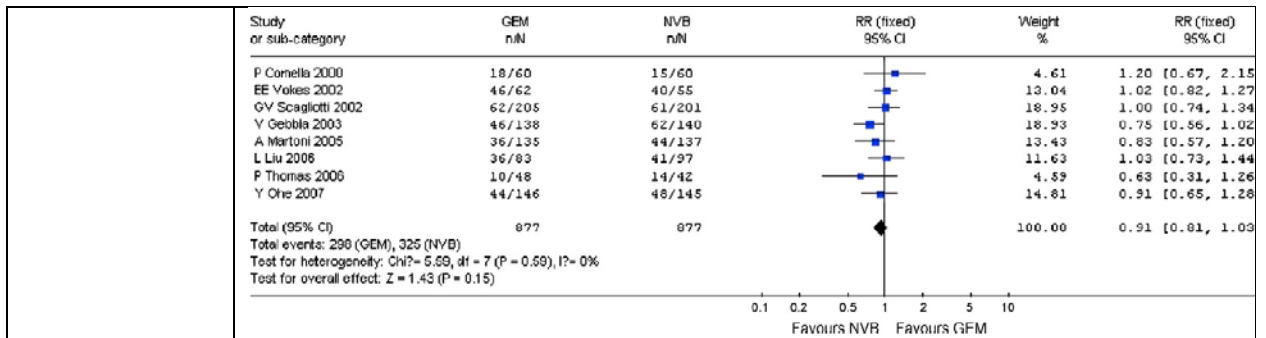


Fig. 2. The overall response rate analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine for advanced NSCLC.

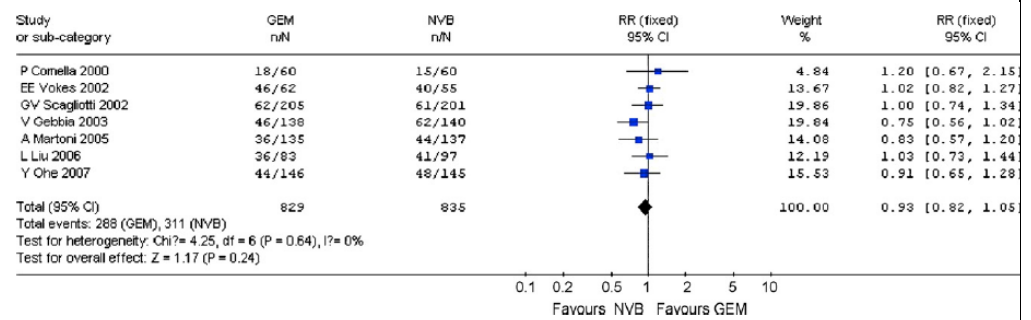


Fig. 3. The sub-analysis of overall response rate of cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for advanced NSCLC.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

These meta-analyses showed that there was no significant difference between platinum plus gemcitabine or vinorelbine. And the similar results were found in sub-analysis in which gemcitabine and vinorelbine was compared when in combination with cisplatin.

Gemcitabine plus platinum chemotherapy had an equal overall response rate and survival advantage in comparison with vinorelbine plus platinum regimens and the toxicity profiles might play an important role in the decision to choose gemcitabine-based regimens or vinorelbine-based regimens. In conclusion, the gemcitabine plus platinum regimens may be the better choice for the patients whose thrombocytopenia could be taken care, especially for the elder or the people with poor conditions, on the other hand, the vinorelbine plus platinum regimens should be more suitable for the patients who would be apt to bleed or be supersensitive to TPO or IL-11.

Gao H et al., 2011:

Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled

1. Fragestellung

to assess the efficacy and safety of **erlotinib** in patients with advanced NSCLC

2. Methodik

Population:

advanced NSCLC

Intervention:

erlotinib alone or based combination therapy

Komparator:

other agent or based combination regimen

analysis of randomized trials [24]

Endpunkt:

OS, PFS, ORR, toxicity

Methode:

systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum:

1997 bis 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

14 (n= 7974)

3. Ergebnisdarstellung

Table 1 Characteristics of the fourteen trials included in this pooled analysis

Author	Year	Publication form	Patients	Chemo/target therapy regimen	Sex (male, %)	PS 0-1 (%)	Age	Stage III/IV (%)	Adeno-carcinoma (%)	Smoking history (%)
Gatzemeier <i>et al.</i> [18]	2007	Full text	586	Erlotinib 150 mg/day, per oral + gemcitabine 1250 mg/m ² , days 1,8+ cisplatin 80 mg/m ² , day 1, 6 cycles	78.0	99.8	60.0	99.6	38.0	-
			586	Placebo + gemcitabine 1250 mg/m ² , days 1,8+ cisplatin 80 mg/m ² , day 1, 6 cycles	75.0	99.8	59.1	99.8	38.0	-
Herbst <i>et al.</i> [19]	2005	Full text	539	Erlotinib 150 mg/day, per oral + carboplatin AUC 6, day 1+ paclitaxel 200 mg/m ² , day 1, 6 cycles	61.6	100	62.7	100	59.9	86.6
			540	Placebo + carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m ² , day 1, 6 cycles	59.7	99.8	62.6	100	61.4	91.8
Lee <i>et al.</i> [20]	2010	Abstract	350	Erlotinib 150 mg/day, per oral	61.0	16	77.4	100	38	95.0
Lilenbaum <i>et al.</i> [21]	2008	Full text	320	Placebo	61.0	16	77.2	100	38	94.0
			52	Erlotinib 150 mg/day, per oral	44.0	0	51.0	100	50.0	88.0
Reck <i>et al.</i> [22]	2010	Abstract	51	Carboplatin AUC 6, day 1 + paclitaxel 200 mg/m ² , day 1, 6 cycles	55.0	0	52.0	100	63.0	92.0
			144	Erlotinib 150 mg/day, per oral	65.0	100	75.5	100	50.0	82.0
Cappuzzo <i>et al.</i> [23]	2010	Full text	140	Carboplatin AUC 5, day 1 + vinorelbine 25 mg/m ² , days 1,8, 6 cycles	71.0	100	76.1	99.0	49.0	86.0
			438	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral	73.0	31.0	60.0	100	47.0	82.0
Miller <i>et al.</i> [11]	2009	Abstract	451	After CT, placebo	75.0	32.0	60.0	100	44.0	83.0
			370	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3weeks	52.2	100	64.0	100	81.3	83.5
Mok <i>et al.</i> [24]	2010	Full text	373	After CT, placebo + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	52.3	99.7	64.0	100	82.5	82.3
			76	Erlotinib 150 mg/day, days 15-28 + gemcitabine 1250 mg /m ² , days 1, 8 + cisplatin 75 mg/m ² (carboplatin AUC 5), day 1, 6 cycles	71.0	100	57.0	100	67.0	68.0
Perol <i>et al.</i> [25]	2010	Abstract	78	Placebo + gemcitabine 1250 mg/m ² , days 1,8 + cisplatin 75 mg/m ² (carboplatin AUC 5), day 1, 6 cycles	69.0	100	57.5	100	67.0	64.0
			155	After CT, erlotinib 150 mg/day, per oral	73	100	56.4	100	63	-
Shepherd <i>et al.</i> [26]	2005	Full text	155	After CT, observation	73	100	59.8	100	67	-
			488	Erlotinib 150 mg/day, per oral	64.5	91.4	62.0	100	50.4	73.4
Herbst <i>et al.</i> [27]	2007	Full text	243	Placebo	65.8	91.4	59.0	100	49.0	77.0
			39	Erlotinib 150 mg/day, per oral + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	43.6	100	68.0	100	82.1	84.6
Vamvakas <i>et al.</i> [28]	2010	Abstract	40	Paclitaxel 75 mg/m ² , day 1/ pemetrexed 500 mg/m ² , day 1 + bevacizumab 15 mg/kg, day 1, q3 weeks	57.5	100	63.5	100	75.0	90.0
			166	Erlotinib 150 mg/day, per oral	81.3	79.2	65	100	53.6	-
Natale <i>et al.</i> [29]	2011	Full text	166	MTA 500 mg/m ² , d1, q3wks	82.5	81.3	66	100	56.6	-
			617	Erlotinib 150 mg/day, per oral	64.0	88.0	61.0	100	57.0	76.0
Boyer <i>et al.</i> [30]	2010	Abstract	623	Vandetanib 300 mg/day, per oral (a targeted drug)	61.0	99.0	60.0	100	63.0	79.0
			94	Erlotinib 150 mg/day, per oral	59.6	96.8	67.0	100	64.9	78.7
			94	PF299804 45 mg/day, per oral	58.5	81.9	69.0	100	66.0	79.8

All trials were randomized controlled phase III trials except for Lilenbaum *et al.* [21], Mok *et al.* [24], and Herbst *et al.* [27] trials, which were designed as randomized controlled phase II trials.
AUC, area under the serum concentration-time curve; CT, chemotherapy; PS, performance status.

First-line therapy (5 trials)

Overall survival (4 trials): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity

- The subgroup analysis showed a similar OS compared with placebo (HR: 1.02; 95% CI: 0.92–1.13; P=0.73)
- a decreased OS compared with chemotherapy (HR: 1.39; 95% CI: 0.99–1.94; P=0.05)
- and a similar OS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.87; 95% CI: 0.68–1.11; P=0.22)

PFS (3 trials): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity

- The pooled estimate showed a similar PFS when compared with placebo (HR: 0.93; 95% CI: 0.85–1.01; P=0.09)

	<ul style="list-style-type: none"> • a <u>decreased</u> PFS compared with chemotherapy (HR: 1.55; 95% CI: 1.24–1.93; P<0.01) • but a prolonged PFS compared with placebo as maintenance therapy (HR: 0.71; 95% CI: 0.60–0.83; P<0.01). <p>Response rate (9 trials, 5.404 patients): no statistically significant difference between erlotinib-based regimens and other regimens. Significant heterogeneity</p> <ul style="list-style-type: none"> • The subgroup analysis showed a similar ORR comparing with placebo (OR: 0.90; 95% CI: 0.74–1.09; P=0.29) • or chemotherapy (OR: 0.33; 95% CI: 0.64–17.36; P=0.15) • but an increased ORR comparing with placebo as maintenance therapy (OR: 0.47; 95% CI: 0.31–0.70; P<0.01). <p>second/third-line therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • compared with placebo: erlotinib-based regimens also significantly increased ORR (OR: 0.10; 95% CI: 0.02–0.41; P<0.01), prolonged PFS (HR: 0.61; 95% CI: 0.51–0.73; P<0.01), and improved OS (HR: 0.70; 95% CI: 0.58–0.84; P<0.01). • compared with chemotherapy: outcomes were similar between two arms. • compared with PF299804: decreased ORR (OR: 3.87; 95% CI: 1.27–11.81; P=0.02), and shortened PFS (HR: 0.58; 95% CI: 0.49–0.95; P=0.02). <p>Toxicity:</p> <p>All 14 trials including 7261 patients provided results of adverse events. Reported toxicities were analyzed in only 12 trials except for the targeted drugs containing trials. Grade 3/4 diarrhea (OR: 4.87; 95% CI: 3.19–7.44; P<0.01), rash (OR: 28.94; 95% CI: 14.28–58.66; P<0.01), and anemia (OR: 1.39; 95% CI: 1.06–1.82; P=0.02) were significantly prominent in the erlotinib-based regimens.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our findings demonstrate that erlotinib-based regimens significantly increase ORR and improve PFS as a first-line maintenance therapy or as a second/third-line therapy compared with placebo. Thus, the use of erlotinib may be a new effective therapy in treating advanced NSCLC as first-line maintenance therapy or second/third-line therapy compared with best supportive care.</p>
<p>Gao G et al, 2011:</p> <p>Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Gefitinib and erlotinib are two similar small molecules of selective and reversible epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs), which have been approved for second-line or third-line indication in previously treated advanced Non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. The results of comparing the EGFR-TKI with standard platinum-based doublet chemotherapy as the first-line treatment in advanced NSCLC patients with activated EGFR mutation were still</p>

is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized controlled trials [23]

controversial. A meta-analysis was performed to derive a more precise estimation of these regimens.

2. Methodik

Population:

patients >18 years, pathologically proven NSCLC with EGFR mutation-positive, clinical IIIB-IV stage, previously untreated

Intervention:

EGFR-TKI, first-line

Komparator:

platinum-based doublet chemotherapy

Endpunkt:

PFS, OS, ORR

Methode:

systematic review mit RCTs

Suchzeitraum:

1966 bis 06/2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

6 (1021)

Qualitätsbewertung der Primärstudien: All included studies, regardless of whether they were published or not, were assessed for internal validity parameters, with particular emphasis on randomization, masking of patients and clinicians, concealment of allocation, documentation of dropouts and withdrawals and intent-to-treat (ITT) analysis

Heterogenitätsuntersuchung

Ist erfolgt (I²)

3. Ergebnisdarstellung

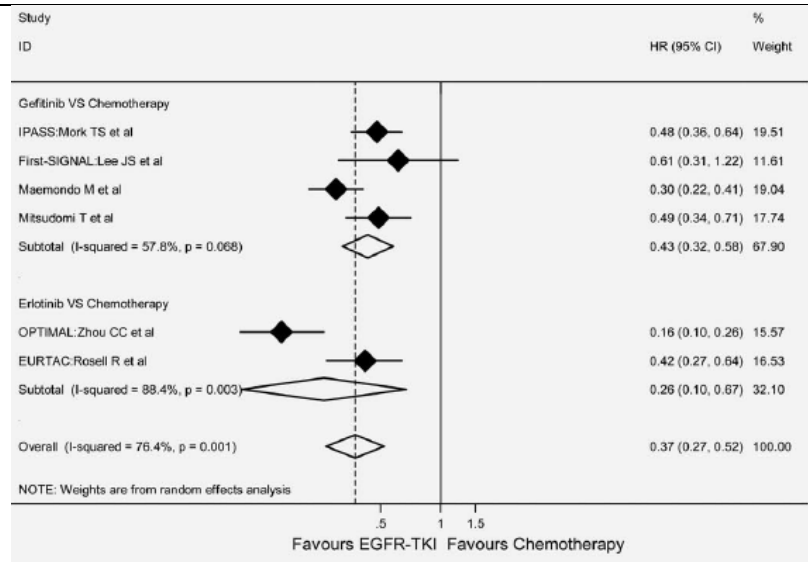
Table 1. Baseline characteristics of the 6 trials comparing Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) with Chemotherapy for patients with previously untreated NSCLC with mutated EGFR

Study	Country	Group	Primary endpoint	Eligible for evaluation	Female (%)	Adenocarcinoma (%)	Never smokers (%)	Type of EGFR mutation (%)				
								Exon 19 deletion	CR+PR (%)	PFS (Months)	OS (Months)	
IPASS: Mok TS et al	East Asia ¹	Gefitinib 250 mg/day	PFS	132	NR	NR	NR	50.0	48.5	71.2	9.5	21.6
		PTX 200 mg/m ² , d1, q3w + CBP (AUC = 5-6) d1, q3w × 6 cycles		139	NR	NR	NR	57.4	36.4	47.3	6.3	21.9
First-SIGNAL: Lee JS et al	Korea	Gefitinib 250 mg/day	OS	26	NR	100	100	NR	NR	84.6	8.4	30.6
		GEM 1,250 mg/m ² d1, q3w + DDP 80 mg/m ² , d1, q3w × 9 cycles		16	NR	100	100	NR	NR	37.5	6.7	26.5
Maemondo M et al	Japan	Gefitinib 250 mg/day	PFS	114	63.2	90.4	65.8	50.9	43.0	73.7	10.8	30.5
		PTX 200 mg/m ² , d1, q3w + CBP (AUC = 6) d1, q3w × >3 cycles		114	64.0	96.5	57.9	51.8	42.1	30.7	5.4	23.6
Mitsudomi T et al	Japan	Gefitinib 250 mg/day	PFS	86	68.6	96.5	70.9	58.1	41.9	62.1	9.2	30.9
		DXT 60 mg/m ² , d1, q3w + DDP 80 mg/m ² , d1, q3w × 3-6 cycles		86	69.8	97.7	66.3	43.0	57.0	32.2	6.3	NR
OPTIMAL: Zhou CC et al	China	Erlotinib 150 mg/day	PFS	83	59.0	88.0	72.0	52.0	48.0	83.0	13.1	NR
		GEM 1,000 mg/m ² d1, q3w + CBP (AUC = 5) d1, q3w × 4 cycles		82	60.0	86.0	69.0	54.0	46.0	36.0	4.6	NR
EURTAC: Rosell R et al	Europe ²	Erlotinib 150 mg/	PFS	77	68.0	NR		70.0	64.0	55.0	9.4	18.9
		Standard platinum-based doublet chemotherapy ³		76	79.0	NR		74.0	63.0	11.0	5.2	14.4

¹East Asia: China, Hong Kong, Japan, Taiwan, Singapore, Malaysia, Philippines, Thailand. ²Europe: Spain, France, Italy. ³Standard platinum-based doublet chemotherapy options: GEM 1,250 mg/m² d1, q3w + DDP 75 mg/m², d1 or DXT 75 mg/m², d1 + DDP 75 mg/m², d1 or DXT 75 mg/m², d1 + CBP (AUC = 6) d1 or GEM 1,000 mg/m² d1, q3w + CBP (AUC = 5) d1. Abbreviations: PTX: paclitaxel; CBP: carboplatin; DDP: cisplatin; GEM: gemcitabine; DXT: docetaxel; CR: complete response; PR: partial response; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; NR: not Report.

PFS

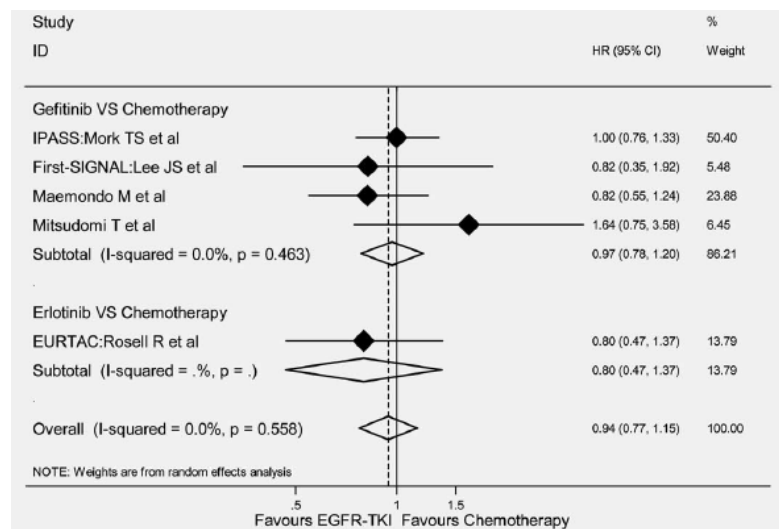
The patients receiving EGFR-TKI as front-line therapy had a significantly longer progression-free survival (PFS) than patients treated with chemotherapy [median PFS was 9.5 versus 5.9 months; hazard ratio (HR) 5 0.37; 95% confidence intervals (CI) 5 0.27–0.52; p < 0.001].



Meta-analysis of PFS among patients receiving EGFR-TKI or Chemotherapy. The pooled HR showed that EGFR-TKI could prolong PFS in patients with previously untreated NSCLC with mutated EGFR ($p < 0.001$). Subgroup-analysis and sensitivity analysis of Gefitinib vs. Chemotherapy and Erlotinib vs. Chemotherapy also revealed the same conclusion ($p < 0.001$ and $p = 0.005$, respectively).

OS

The overall survival (OS) was numerically longer in the patients received EGFR-TKI than patients treated by chemotherapy, although the difference did not reach a statistical significance (median OS was 30.5 vs. 23.6 months; HR= 0.94; 95% CI 0.77–1.15; $p = 0.57$).

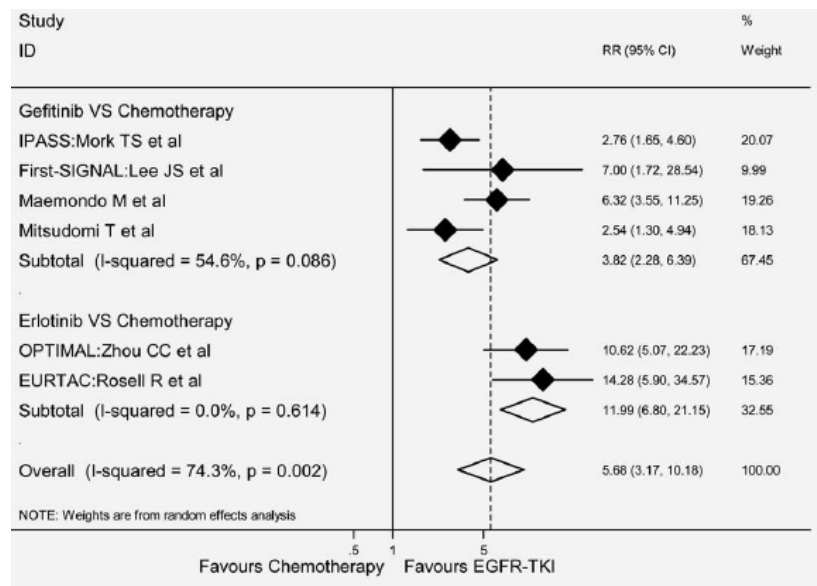


Meta-analysis of overall survival (OS) among patients receiving EGFR-TKI or chemotherapy. The pooled HR for OS failed to display a difference between EGFR-TKI and chemotherapy in patients with previously untreated NSCLC with mutated EGFR ($p = 0.57$). Subgroup analysis and sensitivity analysis of Gefitinib vs. Chemotherapy also revealed the same conclusion ($p = 0.78$).

ORR

The overall response rate (ORR) of EGFR-TKI was 66.60%, whereas the ORR of chemotherapy regimen was 30.62%, which was also a statistically

significant favor for EGFR-TKI [relative risk (RR) = 5.68; 95% CI = 3.17–10.18; p < 0.001].



Meta-analysis of ORR among patients receiving EGFR-TKI or chemotherapy. The pooled HR showed that EGFR-TKI could prolong ORR in patients with previously untreated NSCLC with mutated EGFR (p < 0.001). Subgroup-analysis and sensitivity analysis of gefitinib vs. chemotherapy and erlotinib vs. chemotherapy also revealed the same conclusion (p < 0.001 and p < 0.001, respectively)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Comparing with first-line chemotherapy, treatment of EGFR-TKI achieved a statistical significantly longer PFS, higher ORR and numerically longer OS in the advanced NSCLC patients harboring activated EGFR mutations, thus, it should be the first choice in the previously untreated NSCLC patients with activated EGFR mutation.

Limitation:

Nebenwirkungsprofile nicht untersucht

Goffin J et al., 2010:

First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review [29]

5. Fragestellung

Evidence for first-line treatment in NSCLC

6. Methodik

Population:

patients with IIIB or IV NSCLC

Intervention:

chemotherapy (mono and doublet, platinum and non-platinum). First-line

Komparator:

k.A.

Endpunkt:

OS, QoL, ORR, toxicity

Methode:

systematic review of evidence based guidelines, systematic reviews and RCTs

Suchzeitraum:

up to 2007

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

2 evidence based guidelines, 10 systematic reviews, 46 RCTs

7. Ergebnisdarstellung

Does Doublet Chemotherapy Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent Improve Outcomes Compared with Doublets Using Older Agents?

Meta-analysis by Baggstrom et al. considered third generation, platinum-based regimens compared with second generation, platinum-based regimens. In a subgroup analysis of six trials (n = 1998) examining only doublet regimens, a 1 -year survival rate risk difference of 6% (95% confidence interval [CI], 2 to 10%) was found in favor of doublet chemotherapy regimens containing platinum and a new agent. Toxicity data were not examined.

Five additional trials not included in the meta-analysis of Baggstrom et al. compared new doublet therapies with older regimens. Only one trial, comparing docetaxel plus cisplatin with vindesine plus cisplatin found superior survival with a newer agent. This trial also found superior QOL in the physical domain for the docetaxel-containing arm.

Does Doublet Chemotherapy Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent Improve Outcomes Compared with a New Single Agent Alone or to a Platinum Agent Alone?

A literature-based meta-analysis of randomized trials by Hotta et al. compared a doublet of platinum plus a new agent with a new agent alone in previously untreated patients with ECOG performance status of 0-2. Included were eight trials involving 2374 patients. Platinum-based doublets improved survival (HR, 0.87; 95% CI, 0.80- 0.94; p < 0.001) and produced a higher response rate (odds ratio [OR]. 2.32: 95% CI. 1.68 -3.20) compared with new single-agent therapy. Platinum-based regimens increased myelosuppression, nephrotoxicity and nausea and vomiting but not treatment-related mortality.

Which Doublet Chemotherapy Regimen Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent is most Effective in Improving Clinical Outcomes?

Le Chevalier et al. tested the efficacy of gemcitabine plus platinum combinations versus any other platinum-based regimen and survival outcomes. A subgroup analysis of six trials (n = 2481) with a platinum-based third-generation comparator found a trend toward superior survival with gemcitabine-based regimens and improved progression-free survival (HR, 0.89: 95% CI, 0.82-0.96; p value not reported). However, the gemcitabine arms of two studies were counted more than once in the meta-analysis to allow comparison with more than one non-gemcitabine arm, and without weighting. Toxicity was not compared.

The second meta-analysis, by Douillard et al. included seven trials (n = 3271) that compared docetaxel containing regimens with vinca-alkaloid regimens. The comparison for overall survival favored docetaxel (HR, 0.89; 95% CI, 0.82-0.96; p = 0.004), as did the subgroup analysis of three trials (n = 1762)

comparing platinum-based docetaxel doublets (HR, 0.87; 95% CI, 0.79-0.96; p value not reported).

Does Doublet Chemotherapy Consisting of a Platinum Agent Plus a New Agent Improve Outcomes Compared with Non-platinum Combination Chemotherapy Including a New Agent?

A meta-analysis of II phase III RCTs by Pujol et al. assessed 4602 patients treated with a platinum-based new doublet or a combination of new non-platinum agents. Platinum-based regimens had a 2.9% absolute reduction in the risk of death at 1 year (OR, 0.88; 95% CI, 0.78-0.99; p = 0.044). Although the data were statistically heterogeneous, response rates appeared higher with platinum combinations. Toxicity was also more severe with platinum combinations, with significantly worse myelosuppression and gastrointestinal toxicity and trends to worse rates of febrile neutropenia and toxic death.

The meta-analysis of D'Addario et al., which included 14 trials (n = 3307), did not find a survival benefit with platinum-based agents over non-platinum chemotherapy regimens (OR, 1.11; 95% CI, 0.0.96-1.28; p = 0.17). Compared with the meta-analysis by Pujol et al., the meta-analysis by D' Addaria et al. included trials conducted as early as 1983 (whereas Pujol et al. included trials published in 2002 and onward), included phase II studies, and included platinum combinations using three drugs. There is little trial overlap between the meta-analyses (ie, four trials). The meta-analysis by Pujol et al. is more representative of new agents.

Are New Doublets Containing Cisplatin more Effective than Doublets Containing Carboplatin?

The meta-analysis by Jiang et al. showed higher overall response rates with cisplatin-based regimens in two subgroup analyses; platinum plus new drugs (eight trials) and platinum plus the same drug (nine trials) (relative risk [RR], 0.87; 95% CI, 0.78-0.97; p = 0.01 and RR, 0.79; 95% CI, 0.70-0.89; p = 0.0001, respectively). However, these findings did not translate into significant improvements in 1-year survival among the regimens containing any new agent (n = 4364, seven trials) (RR, 0.98; 95% CI, 0.90-1.07; p = 0.66) or the same agent (n = 3752, six trials) (RR, 0.91; 95% CI, 0.82-1.01; p = 0.07).

Two other meta-analyses limited inclusion to trials that combined the same non-platinum agent in the cisplatin and carboplatin arms but used different analytic methods. In a subgroup analysis of five trials (n = 2251), Hotta et al. showed that new platinum-based combination regimens containing cisplatin offered superior survival compared with carboplatin plus the same new agent (HR. 1.106: 1 95% CI. 1.005-1.218; p = 0.039). The objective response rate to cisplatin-based regimens was significantly higher than that of carboplatin-based chemotherapy (OR. 1.38: 95% CI. 1.14-1.67: p = 0.001), in the same subgroup of trials but using individual patient data.

Is a Single New Agent Superior to Single-Agent or Doublet Therapy Including Older Agents?

The 2007 meta-analysis by Bagstrom et al. considered four trials (n = 871) that compared new monotherapy with a second-generation, platinum-based combination regimen. The single agents used were vinorelbine, gemcitabine, and irinotecan, whereas the control arms consisted of cisplatin plus either vindesine or etoposide. Despite an apparent decrease in response rates with new single agents (absolute risk difference estimate for response -6%, 95% CI -11 to 0%), 1-year survival did not differ (risk difference 3%, 95% CI -3 to 10%).

Which Single New Agent is Most Effective?

Three RCTs, all focused on patients 70 years or older, compared new single-agent chemotherapies. The agents investigated included gemcitabine, vinorelbine, paclitaxel, and docetaxel. No study found a significant survival benefit. Kudoh et al. reported improved response rate with docetaxel over vinorelbine (22.7 versus 9.9, p = 0.019) and an improvement in the overall symptom score (but not global QOL score) in favor of docetaxel. Gridelli et al. found no differences in QOL scores. In general, toxicity was similar between study arms, apart from alopecia.

8. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Despite the plethora of new drug combinations studied, data continue to support the use of a platinum agent plus a new agent as the reference standard. This combination seems to have a slight survival advantage over pairs of new agents, although at a cost of additional toxicity. Among new platinum doublets, no particular combination seems to have demonstrated satisfactory or consistent superiority and any may be chosen. There does seem to be a slight response and survival advantage to cisplatin combinations over carboplatin combinations, although the toxicity profile favors the latter.

Both conventional cytotoxic agents and EGFR TKI's have been added to doublet chemotherapy, but neither has improved survival. Conversely, in a population carefully chosen to optimize safety, the addition of bevacizumab, a monoclonal antibody directed against vascular endothelial growth factor, may improve survival. Although it is reasonable to use Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in the trial specified population (ie, good performance status [ECOG 0-1], no brain metastasis, no dominant squamous cell histology or hemoptysis, and no history of bleeding diathesis or coagulopathy), data are presently insufficient to recommend that Bevacizumab be used in the general treatment of incurable NSCLC, based on the lack of a confirmatory trial, the toxicity of the treatment, and its cost.

The evidence demonstrates that a new single agent improves survival compared with BSC, although not by more than a median of 2 months. When the use of a platinum agent plus a new agent is considered standard, the use of a single agent may be considered for some patients, including patients aged 70 years or older, patients who have a performance status of two, or patients for whom platinum therapy might be contraindicated. Single new agents also seem comparable in terms of survival with older combinations of a platinum and nonplatinum agent, although they also offer better outcomes when they

	<p>are combined with a platinum agent. Combinations of new agents are not consistently superior to single agents, although these trials are relatively few and limited to the elderly and poor performance status population.</p>
<p>Grossi et al., 2009:</p> <p>Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach [30]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the relative impact of different third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer by considering both response and progressive disease (PD) rates as outcome measures.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: pathologically proven advanced NSCLC, no previous treatment for metastatic disease</p> <p>Intervention: two-drug regimen containing at least one third-generation agent. Platinum (defined as cisplatin or carboplatin) and nonplatinum combinations were allowed. Third-generation drugs were defined as gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel.</p> <p>Komparator: Doublet regimen free of a third generation agent</p> <p>Endpunkt: Response rate, disease progression</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: 1980 bis 2007</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 45 (n= k.A.)</p> <p>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien: k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall response</p> <p>(45 trials, 11.231 patients): no statistically significant difference for gemcitabine-, docetaxel-, vinorelbine-, or paclitaxel-containing arms with the corresponding control groups</p> <p>Disease progression</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine (23 trials, 6.681 patients): statistically significant difference in favor of gemcitabine (OR 0.86, 95% CI, 0.77– 0.95; p=0.005) • Paclitaxel (16 trials, 5.536 patients): statistically significant difference in favor of paclitaxel-free regimens (OR, 1.22; 95% CI, 1.09 –1.37; p=0.0008) • Docetaxel (12 trials, 4.642 patients): no statistically significant difference • Vinorelbine (23 trials, 6.048 patients): no statistically significant difference <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>

	<p>Different third-generation regimens provide comparable response rates in chemotherapy-naïve patients with advanced NSCLC. Paclitaxel-based third-generation regimens are associated with a significantly higher risk for immediate progression, whereas gemcitabine-containing regimens may provide superior disease control. Given the impact of first-line chemotherapy on the natural history of the disease, the influence of disease control on treatment-free survival, and the recent evidence of a strong correlation between nonprogression and OS, these data should be considered when new studies are designed comparing standard with innovative regimens or combining them with novel compounds.</p> <p>In view of the results of a cisplatin versus carboplatin meta-analysis, one could object that the apparent superiority of gemcitabine over paclitaxel might be a result of the usual association of the two agents with cisplatin versus carboplatin, respectively.</p>
<p>Haaland B, 2014: Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations [31]</p>	<p>1. Fragestellung This meta-analysis compares gefitinib, erlotinib, afatinib, and chemotherapy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced non–small-cell lung cancer</p> <p>Intervention: gefitinib, erlotinib, or afatinib; first-line therapy</p> <p>Komparator: chemotherapy</p> <p>Endpunkte: PFS, ORR, OS, AEs</p> <p>Suchzeitraum: “last five years” (nicht spezifiziert)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (Gesamtzahl k.A.; Range [42; 251]) Nur: randomized phase 3 clinical trials</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: I^2 statistics and predictive intervals (PIs)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

TABLE 1. Summary of Studies Comparing Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib with Chemotherapy as First-Line Therapies for Patients with Advanced NSCLC Harboring *EGFR*-Activating Mutations

Study	Patient Population	Treatment Arms	Progression-Free Survival	Response	Disease Control	Overall Survival
			HR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	HR (95% CI)
IPASS	East Asian nonsmoking or formerly light-smoking patients with advanced pulmonary adenocarcinoma*	Gefitinib (n = 132) Carboplatin + paclitaxel (n = 129)	0.48 (0.36–0.64)	2.8 (1.7–4.6)	1.6 (0.7–3.5)	1.00 (0.76–1.33)
West Japan	Japanese patients with advanced or recurrent NSCLC with <i>EGFR</i> -activating mutations	Gefitinib (n = 86) Cisplatin + docetaxel (n = 86)	0.49 (0.34–0.71)	3.4 (1.6–7.4)	3.8 (1.2–12.5)	1.64 (0.75–3.58)
North-East Japan	Japanese patients with metastatic NSCLC with <i>EGFR</i> -activating mutations	Gefitinib (n = 114) Carboplatin + paclitaxel (n = 114)	0.32 (0.24–0.44)	6.3 (3.6–11.2)	2.1 (1.0–4.6)	0.89 (0.63–1.24)
First-SIGNAL	Korean never-smoking patients with advanced or metastatic lung adenocarcinoma*	Gefitinib (n = 26) Gemcitabine + cisplatin (n = 16)	0.54 (0.27–1.10)	9.2 (2.1–39.8)	0.0 (0.0–16.6)	1.04 (0.50–2.18)
OPTIMAL	Chinese patients with advanced NSCLC with <i>EGFR</i> -activating mutations	Erlotinib (n = 82) Gemcitabine + carboplatin (n = 72)	0.16 (0.10–0.26)	8.6 (4.1–18.2)	5.8 (1.6–21.3)	1.07 (0.79–1.44)
EURTAC	Caucasian patients with advanced NSCLC with <i>EGFR</i> -activating mutations	Erlotinib (n = 86) Platinum-based doublet chemotherapy (n = 87)	0.37 (0.25–0.54)	7.9 (3.8–16.4)	2.0 (1.0–3.9)	1.04 (0.65–1.68)
LUX-Lung 3	Patients with advanced lung adenocarcinoma with <i>EGFR</i> -activating mutations	Afatinib (n = 230) Pemetrexed + cisplatin (n = 115)	0.58 (0.43–0.78)	4.4 (2.6–7.3)	2.1 (1.1–4.0)	1.12 (0.73–1.73)
LUX-Lung 6	Asian patients with advanced lung adenocarcinoma with <i>EGFR</i> -activating mutations	Afatinib (n = 242) Gemcitabine + cisplatin (n = 122)	0.28 (p < 0.0001) [‡]	6.8 (4.1–11.2)	3.9 (2.1–7.3)	0.95 (0.68–1.32)

*Only the subgroup with *EGFR*-activating mutations considered.

[‡]p = 0.0001 used to construct conservative standard error.

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; OR, odds ratio; NSCLC, non-small-cell lung cancer; *EGFR*, epidermal growth factor receptor.

PFS

Hazard ratio meta-estimates

- gefitinib versus chemotherapy 0.44 (95% confidence interval [CI] 0.31–0.63; 95% PI, 0.22–0.88),
- erlotinib versus chemotherapy 0.25 (95% CI, 0.15–0.42; 95% PI, 0.11–0.55),
- afatinib versus chemotherapy 0.44 (95% CI, 0.26–0.75; 95% PI, 0.20–0.98),
- erlotinib versus gefitinib 0.57 (95% CI, 0.30–1.08; 95% PI, 0.24–1.36),
- afatinib versus gefitinib 1.01 (95% CI, 0.53–1.92; 95% PI, 0.41–2.42),
- erlotinib versus afatinib 0.56 (95% CI, 0.27–1.18; 95% PI, 0.22–1.46).

Results for overall response rate and disease control rate were similar.

TABLE 2. Comparisons of Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, and Chemotherapy as First-Line Therapies for Patients with Advanced NSCLC Harboring *EGFR*-Activating Mutations

Comparison	Progression-Free Survival	Response	Disease Control	Overall Survival
	HR (95% CI; 95% PI)	OR (95% CI; 95% PI)	OR (95% CI; 95% PI)	HR (95% CI; 95% PI)
Gefitinib vs. chemotherapy	0.44 (0.31–0.63; 0.22–0.88)	4.1 (2.7–6.3; 2.3–7.6)	2.1 (1.3–3.5; 1.2–3.7)	0.99 (0.81–1.21; 0.81–1.21)
Erlotinib vs. chemotherapy	0.25 (0.15–0.42; 0.11–0.55)	8.2 (4.5–15.1; 3.9–17.5)	2.5 (1.4–4.7; 1.3–4.9)	1.06 (0.82–1.37; 0.82–1.37)
Afatinib vs. chemotherapy	0.44 (0.26–0.75; 0.20–0.98)	5.5 (3.4–8.8; 2.9–10.5)	2.9 (1.8–4.6; 1.7–4.8)	1.01 (0.78–1.31; 0.78–1.31)
Erlotinib vs. gefitinib	0.57 (0.30–1.08; 0.24–1.36)	2.0 (0.9–4.1; 0.8–4.7)	1.2 (0.5–2.7; 0.5–2.8)	1.07 (0.77–1.47; 0.77–1.47)
Afatinib vs. gefitinib	1.01 (0.53–1.92; 0.42–2.42)	1.3 (0.7–2.5; 0.6–2.8)	1.4 (0.7–2.7; 0.7–2.8)	1.02 (0.73–1.41; 0.73–1.41)
Erlotinib vs. afatinib	0.56 (0.27–1.18; 0.22–1.46)	1.5 (0.7–3.3; 0.6–3.7)	0.9 (0.4–1.9; 0.4–2.0)	1.05 (0.73–1.51; 0.73–1.51)

OR, odds ratio; NSCLC, non-small-cell lung cancer; *EGFR*, epidermal growth factor receptor; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PI, predictive interval.

	<p>There was no evidence that gefitinib, erlotinib, or afatinib improved overall survival compared with chemotherapy.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Gefitinib, erlotinib, and afatinib out-performed chemotherapy in terms of progression-free survival, overall response rate, and disease control rate. Differences among gefitinib, erlotinib, and afatinib were not statistically significant.</p>
<p>Ibrahim EM, 2010:</p> <p>Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of published randomized trials [33]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The inconsistent results and the lack published meta-analysis that systematically examined the overall efficacy of gefitinib in the frontline setting in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), have prompted the current meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Chemotherapy naïve patients with locally advanced or metastatic</p> <p>Intervention: gefitinib-based therapy (GBT)</p> <p>Komparator: placebo or none after initial chemoradiation or chemotherapy induction</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, ORR, QoL</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=4585)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>4 trials compared gefitinib plus chemotherapy vs. chemotherapy alone, 2 trials compared gefitinib alone vs. chemotherapy, 1 trial compared gefitinib plus best supportive care (BSC) vs. BSC alone</p> <p>Overall survival: no statistically significant difference. Statistically significant OS survival for GBT was not demonstrated regardless of tumor histology (adenocarcinoma vs. non-adenocarcinoma), or EGFR mutation status</p> <p>PFS: no statistically significant difference between GBT and control regardless of trials designs (HR = 0.97, 95% CI: 0.78–1.20, p = 0.78), neither was any PFS advantage was found among patients with mutant or wild EGFR.</p> <p>Response rate: no statistically significant difference</p> <p>Quality of life (3 trials): statistically significant difference in favor of GBT. FACT-L questionnaire (OR = 1.38; 95% CI: 1.06-1.79; p = 0.02), TOI questionnaire (OR = 1.87; 95% CI: 1.13-3.09; p = 0.02). Rates of reduction in symptoms, as assessed on the basis of the LCS scores, were</p>

	<p>similar in patients who received GBT and those randomized to the control groups (OR = 1.14; 95% CI: 0.92-1.42; p = 0.24).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>GBT cannot be recommended for the management of patients with advanced NSCLC in the first-line setting as compared with other standard interventions in unselected patient population. The significant improvement in QOL shown with GFT would be offset by the involved cost and the potential side effects known to be associated with the use of gefitinib.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien • Keine Angabe zum Suchzeitraum. Keine doppelte Datenextraktion
<p>Jiang J et al., 2013:</p> <p>Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials [39]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to compare the efficacy and toxicity of paclitaxel plus platinum (TP) with gemcitabine plus platinum (GP) in untreated advanced non-small-cell lung cancer by a meta-analysis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients must be cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage, patients must be chemotherapy-naive Intervention: paclitaxel plus platinum (TP) Komparator: gemcitabine plus platinum (GP) Endpunkt: efficacy, toxicity Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: bis 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=2.793)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>1-Jahres-Überleben (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95% CI = 0.90–1.09, p = 0.87; I²=6%)</p> <p>Gesamtüberleben (6 trials): no statistically significant difference (RR = 1.06, 95% CI = 1.00–1.13, p = 0.07; I²=16%)</p> <p>Response (6 trials): no statistically significant difference (RR = 0.99, 95 % CI = 0.88–1.13, p = 0.92, I²=9%)</p> <p>Toxicity: Grade 3–4 nausea or vomiting was less frequent in the TP than the GP group (10.5 vs. 17.4 %, RR = 0.53, 95 % CI = 0.35–0.78, p = 0.002). Grade 3–4 sensory neuropathy and fatigue were comparable between the TP and GP arms. Grade 3–4 anemia (8.8 vs. 22.4 %, RR = 0.37, 95 % CI = 0.30–0.45, p<0.00001) and thrombocytopenia (8.8 vs. 47.8 %, RR = 0.20, 95 % CI = 0.14–0.27, p<0.00001) were less frequent in the TP than the GP group.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>As there were no double-blind trials, the highest quality scores of the 6 trials according to Jadad’s method were 3, and all 6 trials scored 3</p>

	<p>Paclitaxel plus platinum had similar efficacy and less toxicity compared with gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer.</p>
<p>Jiang J et al., 2011:</p> <p>Gefitinib versus Docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials [37]</p>	<p>Methodik: Systematische Literaturrecherche im Jahr 2009 nach RCTs.</p> <p>Population: Patienten mit einem NSCLC (Stadium IIIB oder IV), die mindestens ein vorheriges Chemotherapie-Regime erhalten haben, positiver Marker für EGFR-Mutation kein Einschlusskriterium</p> <p>Vergleich: Gefitinib vs. Docetaxel</p> <p>Endpunkte: OS, PFS, ORR, Lebensqualität und Symptomverbesserung, Nebenwirkungen</p> <p>Es wurden insgesamt 4 Studien mit 2 257 Patienten eingeschlossen.</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS, PFS: keine statistisch signifikanten Unterschiede; keiner statistische Heterogenität • ORR: statistisch signifikanter Vorteil unter Gefitinib gegenüber Docetaxel (RR: 1.58; 95%KI: 1.02-2.45, p = 0.04), bei signifikanter Heterogenität • Lebensqualität und Symptomverbesserung: statistisch signifikanter Vorteil unter Gefitinib hinsichtlich dem FACT-L und dem TOI Fragebogen (RR: 1.55; 95%KI: 1.27-1.88; p = 0.00 / RR: 1.86; 95%KI: 1.43-2.42; p = 0.00), kein Unterschied hinsichtlich einer Verbesserung der Symptomatik • Nebenwirkungen: Stat. signifikant mehr Risiko hinsichtlich Grad 3/4 Neutropenien und Fatigue unter Docetaxel, verglichen mit Gefitinib (OR: 0.02; 95%KI: 0.01-0.03; p=0.00 / OR: 0.47; 95%KI: 0.32-0.70; p=0.00). Gegensätzlich zeigte sich ein stat. signifikanter Nachteil unter Gefitinib gegenüber Docetaxel hinsichtlich Grad 3/4 Hautausschlägen (OR: 2.87; 95%KI: 1.24-6.63; p=0.01). Grad 3/4 Erbrechen, Übelkeit und Durchfälle waren vergleichbar zwischen den Gruppen. <p>Fazit der Autoren: <i>‘Although similar OS and PFS, gefitinib showed an advantage over docetaxel in terms of objective response rate, QoL and tolerability. Therefore, gefitinib is an important and valid treatment option for previously treated advanced non-small-cell lung cancer patients.’</i></p> <p>Hinweise FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Notwendigkeit der EGFR-Mutation nicht diskutiert • Ergebnisse nicht nach Erst- oder Zweitlinientherapie unterschieden • Acknowledgements: analysis supported by a grant from the scientific research foundation of Huashan Hospital Fudan University • all authors indicated no potential conflicts of interest • heterogeneity calculated and reported

	<ul style="list-style-type: none"> • publication bias was not found
<p>Jiang J et al., 2013:</p> <p>Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents [38]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim was to compare the efficacy between doublets of third-generation agents (non-platinum) and doublets of platinum plus a third-generation agent (platinum-based) for chemotherapy-naïve advanced non-smallcell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III–IV stage and • chemotherapy-naïve <p>Intervention:</p> <p>non-platinum doublets (two-thirdgeneration agents combination)</p> <p>Komparator:</p> <p>platinum-based doublets (cisplatin or carboplatin combined with a thirdgeneration agent)</p> <p>Endpunkte:</p> <p>Primär: OS, sekundär; PFS, RR; toxicity</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>2000 bis 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>16 (Gesamtzahl k.A.)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>assessed with the components recommended by the Cochrane Collaboration</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>Cochran Q statistic</p> <p>Kein Hinweis auf Publikationsbias (Begg's funnel plot)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Table 1 The characteristics of the 16 studies included in the meta-analysis

Study	Regimens	ITT(n)	E(n)	Male (%)	PS0-1 (%)	Median age	SCC (%)	Stage IV (%)	MST (95 % CI) (m)
<i>VG regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>									
Gridelli et al. (2003)	V 30 mg/m ² d1,8 + DDP 80 mg/m ² d1 or G 1,200 mg/m ² d1,8 + DDP 80 mg/m ² d1	252	250	81	87	62	34	80.0	8.9 (8.2-10.5)
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + V 25 mg/m ² d1,8	251	251	78	87	61	35	81.0	7.5 (7.0-9.1)
Likenbaum et al. (2005)	T 200 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 d1	83	83	51	84	63	-	81.0	8.6 (7.0-10.6)
	V 25 mg/m ² d1,8 + G 1,000 mg/m ² d1,8	82	82	62	87	66	-	82.0	7.8 (5.7-12.03)
Tan et al. (2005)	V 30 mg/m ² d1,8 + CBP AUC 5 d1	159	139	77.4	99.3 ^a	60	34	-	8.6
	V 25 mg/m ² d1,8 + G 1,000 mg/m ² d1,8	157	140	73.2	100 ^a	59	31.8	-	11.5
Yamamoto et al. (2006)	G 1,000 mg/m ² d1,8 + CBP AUC 5 d1	64	64	67.2	100	60	32.8	75.0	14.4
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + V 25 mg/m ² d1,8	64	64	65.6	100	62	25	75.0	12.8
<i>VT regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>									
Stathopoulos et al. (2004)	T 175 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 d1	185	185	86.5	80	65	36.8	55.1	11 (10-12)
Jahnke et al. (2011)	T 135 mg/m ² d1 + V 25 mg/m ² d1 ^a	175	175	86.9	82.9	65	30.9	53.1	10 (8-11)
	T 175 mg/m ² d1 + CBP AUC 5 d1	16	11	43.7	81.2 ^a	58.5	25	91.8	9 (5.8-12.2)
	T 175 mg/m ² d1 + V 20 mg/m ² d1,8	15	9	46.6	93.2 ^a	62	13.3	87.5	12 (2.1-21.9)
	T 100 mg/m ² d1,8,15 + CBP AUC 5 d1 ^b	15	13	86.6	86.6 ^a	56	0	100	4 (2.1-5.9)
	T 100 mg/m ² d1,8,15 + V 15 mg/m ² d1,8,15 ^b	15	8	66.7	100 ^a	59	13.3	86.6	5 (1.5-8.5)
<i>GT regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>									
Kosmidis et al. (2002)	T 200 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 d1	252	238	87	86	63	31	62	10.4 (8.8-12)
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + T 200 mg/m ² d1	257	241	88	88	62	40	61	9.8 (8.0-11.7)
Smit et al. (2003)	T 175 mg/m ² d1 + DDP 80 mg/m ² d1	159	159	59.7	88	57	18.9	81.8	8.1 (6.2-9.9)
	G 1,250 mg/m ² d1,8 + DDP 80 mg/m ² d1	160	160	70.6	88.8	57	25.6	78.8	8.9 (7.8-10.5)
Kosmidis et al. (2008)	G 1,250 mg/m ² d1,8 + T 175 mg/m ² d1	161	161	68.3	88.2	56	21.7	82.0	6.7 (5.9-7.6)
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + CBP AUC 6 d1	227	189	81	100	63	29.5	86	10.5
Treat et al. (2010)	G 1,000 mg/m ² d1,8 + T 200 mg/m ² d1	225	183	86	100	63	26	87	10.0
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + CBP AUC 5.5 d1	379	379	58.3	99.5	64.1	17.7	90.0	7.9 (7.1-9.2)
	T 225 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 d1	379	379	60.9	98.9	64.1	19.6	89.4	8.7 (7.7-9.9)
	G 1000 mg/m ² d1,8 + T 200 mg/m ² d1	377	377	62.6	99.2	64.3	16.1	89.9	8.5 (7.6-10.0)
<i>GD regimens versus platinum-based regimens subgroup</i>									
Georgoulas et al. (2001b)	D 100 mg/m ² d1 + DDP 80 mg/m ² d2	219	205	89	89	61	66 ^f	63.0	10.0
Georgoulas et al. (2005)	G 1,100 mg/m ² d1,8 + D 100 mg/m ² d8	222	201	87	87	62	63 ^f	65.0	9.5
	V 30 mg/m ² d1,8 + DDP 80 mg/m ² d8	204	204	88	90	64	46	64.0	9.7 (8.3-11.2)
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + D 100 mg/m ² d8	209	209	89	89	63	38	62.0	9.0 (7.7-10.2)

Study	Regimens	ITT(n)	E(n)	Male (%)	PS0-1 (%)	Median age	SCC (%)	Stage IV (%)	MST (95 % CI) (m)
Pujol et al. (2005)	V 30 mg/m ² d1,8,15,22 +DDP 100 mg/m ² d1 ^b	156	140	79.5	91.7 ^f	57	23.7	85.9	9.6 (8.1–12.2)
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + D 85 mg/m ² d1 ^c	155	142	80	92.3 ^f	60	31.6	78.7	11.1 (9.6–12.5)
Katakami et al. (2006)	D 60 mg/m ² d1 + DDP 80 mg/m ² d1	68	67	66.2	100	65	26.5	73.5	11.4
	D 60 mg/m ² d8 + G 800 mg/m ² d1,8	63	60	65.1	100	61	28.6	74.6	13.7
Rigas et al. (2008)	D 75 mg/m ² d1 + CBP AUC 6 dl	930 ^d	–	–	–	–	–	–	7.9
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + D 40 mg/m ² d1,8	–	–	–	–	–	–	–	7.9
Rubio et al. (2009)	G 1,250 mg/m ² d1,8 + DDP 75 mg/m ² d1	56	55	80	83.3	59.9	–	81.8	8.9 (6.3–10.5)
	G 1,000 mg/m ² d1,8 + D 85 mg/m ² d1	52	50	90	84	61.4	–	86.0	8.9 (3.9–10)

ITT intention-to-treatment, E(n) numbers eligible for evaluation, PS performance status according to Zubrod-ECOG-WHO, SCC squamous cell cancer, MST median survival time, CI confidence interval, V vinorelbine, G gemcitabine, platinum-based platinum-based doublet regimens, DDP cisplatin, CBP carboplatin, AUC area under curve, T paclitaxel, D docetaxel, – data cannot be acquired

^a repeated every 2 weeks, maximum treatment of 9 cycles

^b repeated every 4 weeks, maximum treatment of 6 cycles

^c repeated every 3 weeks, maximum treatment of 8 cycles; other regimens not noted, repeated every 3 weeks, maximum treatment of 6 cycles

^d number of the patients in both group

^e performance status over 80 according to Karnofsky

^f performance status over 70 according to Karnofsky

^g Non-adenocarcinoma

OS

pooled HR f (HR = 1.03, 95 % CI = 0.98–1.08, p = 0.29)

RR

Pooled RR = 0.99, 95 % CI = 0.90–1.08, p = 0.24

PFS

pooled HR : platinum-based doublets might have an advantage in PFS compared with non-platinum doublets (HR = 1.06, 95 % CI = 1.01–1.12, p = 0.03).

Toxicity

- The Grade 3–4 nausea or vomiting, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, alopecia, and hearing loss of **vinorelbine plus gemcitabine** may be less frequent than platinum-based doublets, while grade 3–4 constipation of vinorelbine plus gemcitabine may be more frequent than platinum-based doublets.
- The grade 3–4 toxicity of **vinorelbine plus paclitaxel** may be comparable with platinum-based doublets excepted for neutropenia and allergy, which might be more frequent in **vinorelbine plus paclitaxel** group.
- **Gemcitabine plus paclitaxel** was more tolerable than platinum-based doublets on the whole according to anemia, neutropenia, thrombocytopenia except grade 3–4 peripheral neuropathy and alopecia.
- **Gemcitabine plus carboplatin** caused especially more grade 3–4 anemia, neutropenia, thrombocytopenia and hemorrhage than gemcitabine plus paclitaxel.

	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine plus docetaxel caused less nausea or vomiting, diarrhea, anemia and neutropenia, but more lung toxicity than platinum-based doublets. • Vinorelbine plus cisplatin may cause more grade 3–4 peripheral neuropathy than gemcitabine plus docetaxel. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets with different toxicity profile for chemotherapy-naïve advanced NSCLC in the era of thirdgeneration agents.</p>
<p>June KL et al., 2014</p> <p>Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis [40]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Current guidelines recommend both epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and cytotoxic chemotherapy drugs as standard treatment options for patients with wild-type (WT) <i>EGFR</i> who were previously treated for non–small cell lung cancer (NSCLC). However, it is not clear that EGFR TKIs are as efficacious as chemotherapy in patients with WT <i>EGFR</i>.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Patients with advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)</p> <p>Intervention:</p> <p>first-generation EGFR TKI (erlotinib and gefitinib)</p> <p>Komparator:</p> <p>chemotherapy</p> <p>Endpunkte:</p> <p>OS, OR, PFS</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>Bis 12/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>11 (1605)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Risk of bias assessment (supplement)</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>I^2</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Table. Characteristics of the Included Randomized Controlled Trials Comparing EGFR TKI With Chemotherapy

Source	Line of Treatment	Experimental Drugs	Dominant Ethnicity, No. (%)	Age, Median (Range), y	Adeno-carcinoma, No. (%)	EGFR Mutation Analysis	No. of Patients				Follow-up Duration, Median (Range), mo
							TKI Group		Control Group		
							EGFR WT ^a	Total ^b	EGFR WT ^a	Total ^b	
INTEREST, ^{12,27} 2008 and 2010	Second or Later	Gefitinib vs Docetaxel	White 1090 (74.4)	61 (20-84)	830 (56.6)	Direct sequencing	106	733	123	733	7.6 (NR)
IPASS, ^{5,28} 2009 and 2011	First	Gefitinib vs paclitaxel + carboplatin	Asian 1214 (99.8)	57 (24-84)	1214 (99.8)	ARMS	91	609	85	608	17.0 (NR)
ML20322, ²⁹ 2012	First	Erlotinib vs vinorelbine (oral)	Asian (100)	77 (70-90)	73 (64.6)	Direct sequencing	21	57	15	56	13.0 (NR)
TITAN, ¹³ 2012	Second	Erlotinib vs docetaxel or pemetrexed	White 362 (85.4)	59 (22-80)	210 (49.5)	Direct sequencing	75	203	74	221	27.9 vs 24.8 ^c (0.0-50.3)
First-SIGNAL, ³⁰ 2012	First	Gefitinib vs gemcitabine + cisplatin	Asian (100)	57 (19-74)	313 (100)	Direct sequencing	27	159	27	154	35.0 (19.3-49.4)
TORCH, ¹⁴ 2012	First	Erlotinib vs gemcitabine + cisplatin	Non-Asian 736 (96.8)	62 (27-81)	422 (55.5)	Direct sequencing + fragment analysis + MS	119	380	117	380	24.3 (NR)
KCSG-LU08-01, ³¹ 2012	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	NR (30-78)	141 (100)	Direct sequencing	18	71	20	70	15.9 (NR)
CT/06.05, ³² 2013	Second or third	Erlotinib vs pemetrexed	White (NR)	66 (37-86)	257 ^d (77.4)	Direct sequencing	55 ^e	179	57 ^e	178	29.0 vs 27.3 ^c (NR)
TAILOR, ¹⁵ 2013	Second	Erlotinib vs docetaxel	White 217 (99.1)	67 (35-83)	155 (70.8)	Direct sequencing + fragment analysis	109	112	110	110	33.0 (NR)
DELTA, ³³ 2013	Second or third	Erlotinib vs docetaxel	Asian (NR)	67 (31-85)	207 (68.8)	Highly sensitive PCR-based method ⁴³	109	150	90	151	(NR)
CTONG-0806, ³⁴ 2013	Second	Gefitinib vs pemetrexed	Asian (NR)	57 (24-78)	151 (96.2)	Direct sequencing	81	81	76	76	(NR)

Abbreviations: ARMS, amplification-refractory mutation system; EGFR, epidermal growth factor receptor; MS, mass spectrometry; NR, not reported; PCR, polymerase chain reaction; TKI, tyrosine kinase inhibitors; WT, wild type.

^a Numbers used in the analyses of progression-free survival.

^b Numbers of randomized patients.

^c TKI group vs chemotherapy group.

^d Number of nonsquamous histology (number of adenocarcinoma was not available).

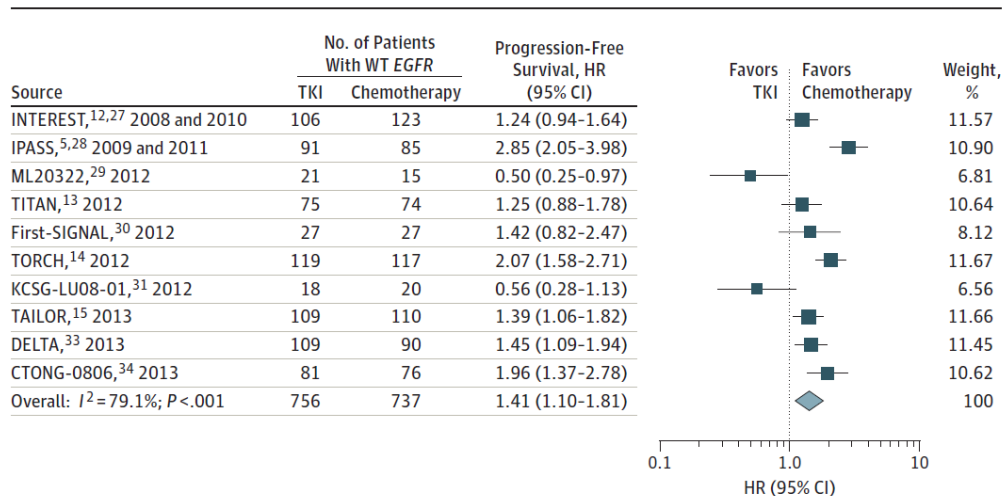
^e Numbers used in the analyses of time to progression.

All 11 trials were open-labeled

PFS

- significantly longer PFS with chemotherapy than with TKI in the patients with WT *EGFR* (HR, 1.41; 95% CI, 1.10-1.81);
- a significant statistical heterogeneity was noted in this analysis ($I^2 = 79.1\%$)

Figure 2. Progression-Free Survival From the 10 Randomized Controlled Trials Comparing EGFR TKI With Chemotherapy



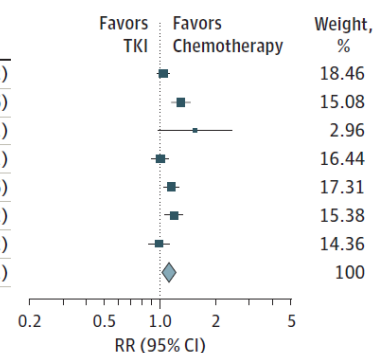
The size of the data markers (squares) corresponds to the weight of the study in the meta-analysis. The treatment effects were calculated with a random-effects model.

OR

OR was significantly higher with chemotherapy (92/549, 16.8%) compared with TKI (39/540, 7.2%; RR of nonresponse for TKI, 1.11; 95% CI, 1.02-1.21)

A Objective response rate

Source	No. of Patients With WT EGFR				RR ^a (95% CI)	Weight, %
	TKI		Chemotherapy			
	Event ^a	Total	Event ^a	Total		
INTEREST, ^{12,27} 2008 and 2010	99	106	111	123	1.03 (0.96-1.12)	18.46
IPASS, ^{5,28} 2009 and 2011	90	91	65	85	1.29 (1.15-1.46)	15.08
First-SIGNAL, ³⁰ 2012	20	27	13	27	1.54 (0.98-2.41)	2.96
CT/06.05, ³² 2013	51	55	53	57	1.00 (0.90-1.11)	16.44
TAILOR, ¹⁵ 2013	97	100	82	97	1.15 (1.05-1.26)	17.31
DELTA, ³³ 2013	100	106	68	85	1.18 (1.05-1.32)	15.38
CTONG-0806, ³⁴ 2013	64	75	65	75	0.98 (0.87-1.12)	14.36
Overall: $I^2 = 71.7\%$; $P = .002$	521	560	457	549	1.11 (1.02-1.21)	100

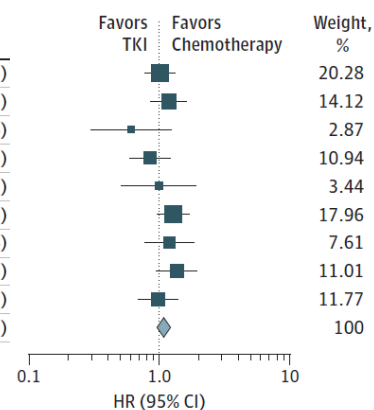


OS

HR for TKI (1.08; 95% CI, 0.96-1.22)

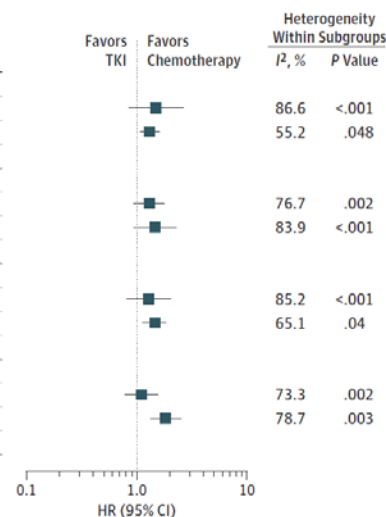
B Overall survival

Source	No. of Patients With WT EGFR		HR (95% CI)	Weight, %
	TKI	Chemotherapy		
INTEREST, ^{12,27} 2008 and 2010	119	134	1.02 (0.78-1.33)	20.28
IPASS, ^{5,28} 2009 and 2011	91	85	1.18 (0.86-1.63)	14.12
ML20322, ²⁹ 2012	21	15	0.62 (0.30-1.24)	2.87
TITAN, ¹³ 2012	75	74	0.85 (0.59-1.22)	10.94
First-SIGNAL, ³⁰ 2012	27	27	1.00 (0.52-1.91)	3.44
TORCH, ¹⁴ 2012	119	117	1.29 (0.97-1.71)	17.96
CT/06.05, ³² 2013	55	57	1.19 (0.77-1.84)	7.61
TAILOR, ¹⁵ 2013	109	110	1.28 (0.95-1.96)	11.01
DELTA, ³³ 2013	109	90	0.98 (0.69-1.39)	11.77
Overall: $I^2 = 0\%$; $P = .496$	725	709	1.08 (0.96-1.22)	100



Subgruppen

Subgroup	No. of Trials	No. of Patients With WT EGFR		Progression-Free Survival, HR (95% CI)	Heterogeneity Within Subgroups I^2 , % P Value
		TKI	Chemotherapy		
Line of treatment					
First ^{5,14,28-30}	4	258	244	1.53 (0.87-2.69)	86.6 <.001
Second or later ^{12,13,15,27,31-34}	6	498	493	1.34 (1.09-1.65)	55.2 .048
Subgroup difference: $P = .58$					
Experimental drug					
Erlotinib ^{13-15,29,32,33}	5	433	406	1.33 (0.97-1.81)	76.7 .002
Gefitinib ^{5,12,27,28,30,31,34}	5	323	331	1.49 (0.95-2.33)	83.9 <.001
Subgroup difference: $P = .67$					
Ethnicity					
Asian-dominant ^{5,28-31,33,34}	6	347	313	1.30 (0.82-2.06)	85.2 <.001
White-dominant ^{12-15,27,32}	4	409	424	1.47 (1.15-1.87)	65.1 .04
Subgroup difference: $P = .78$					
EGFR mutation analysis method					
Direct sequencing-only ^{12,13,27,29-32,34}	6	328	335	1.12 (0.79-1.58)	73.3 .002
More sensitive platform ^{5,14,15,28,33}	4	428	402	1.84 (1.35-2.52)	78.7 .003
Subgroup difference: $P = .11$					



	<p>Figure 4. Subgroup Analyses for Progression-Free Survival According to the Line of Treatment (First vs Second or Later), EGFR TKI Agents, Ethnicity, and <i>EGFR</i> Mutation Analysis Methods for Patients With WT <i>EGFR</i></p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Among patients with advanced NSCLC harboring WT <i>EGFR</i>, conventional chemotherapy, compared with first-generation EGFR TKI, was associated with improvement in PFS but not overall survival.</p> <p>Limierierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a large number of trials had available data on the <i>EGFR</i> mutation status in only a small portion of the enrolled patients • toxicity: not possible to perform an analysis to deal with such a concern because reports of adverse events from each subgroup were not available
<p>Ku GY et al., 2011:</p> <p>Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials [41]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To perform a meta-analysis of the most updated results of these studies to better quantify the toxicities and clinical benefits of gefitinib over chemotherapy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>advanced (stage IIIB/IV) NSCLC</p> <p>Intervention:</p> <p>gefitinib</p> <p>Komparator:</p> <p>chemotherapy</p> <p>Endpunkte:</p> <p>PFS, OS, ORR, toxicity</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>5 (1617)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>k.A.</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Table 1
Patient demographics.

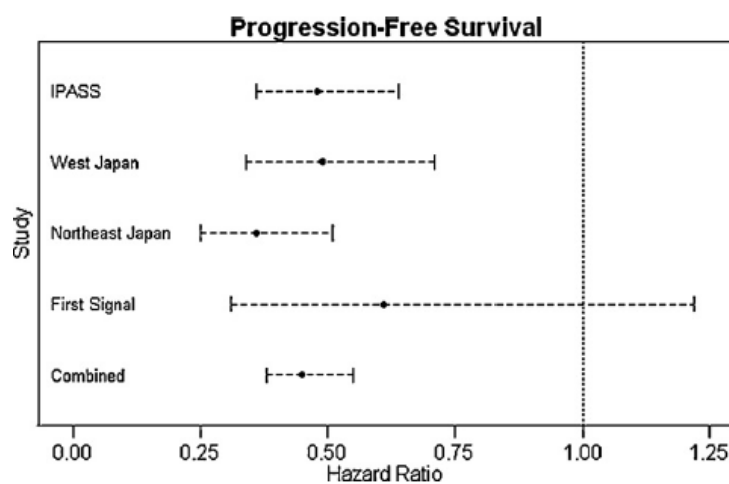
Characteristic	Gefitinib (n = 809)*	Chemotherapy (n = 808)*
Sex		
Male	194 (24%)	194 (24%)
Female	615 (76%)	614 (76%)
Smoking history		
Never	707 (87%)	692 (86%)
Former/current	102 (13%)	116 (14%)
ECOG/WHO performance status		
0	267 (33%)	270 (33%)
1	480 (59%)	471 (58%)
2	62 (8%)	67 (8%)
Stage		
IIIB	175 (22%)	174 (22%)
IV/recurrent	634 (78%)	633 (78%)
Unknown	0	1 (0%)

ECOG/WHO, Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization.

* Complete demographic data are available only for the North-East Japan, West Japan and IPASS studies.

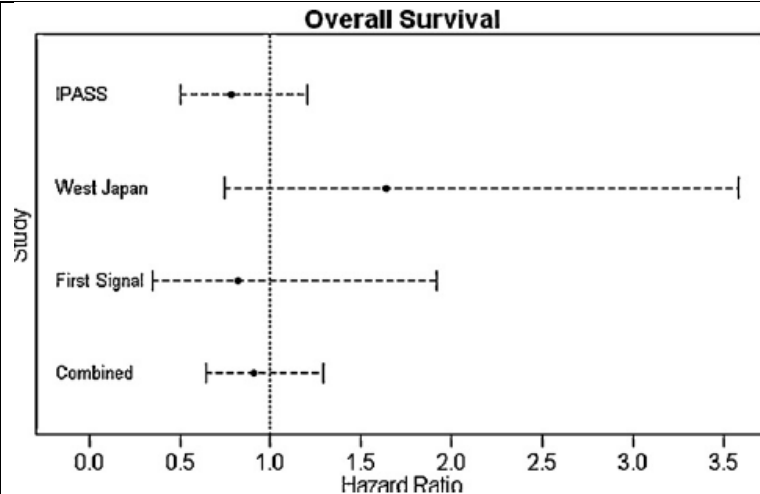
PFS

While median PFS was not different compared to the chemotherapy group (5.7 vs. 5.8 months), the 12-month PFS rate was 25% vs. 7% respectively (hazard ratio for progression 0.74, $p < 0.001$).



OS

hazard ratio 1.64, $p = 0.211$



QoL

QoL was analyzed in both the IPASS and first-SIGNAL studies. In the IPASS study, QoL was analyzed using the FACT-L, TOI and LCS instruments. The gefitinib group had better QoL and nominal symptom reduction compared to the chemotherapy group, with odds ratios (p values) for the respective measures of 1.34 (0.01), 1.78 (<0.001) and 1.13 (0.30).

Toxicity

Representative toxicities include fatigue, which was significantly more common in the chemotherapy arms. In the North-East Japan, West Japan and IPASS studies, the cumulative incidence of fatigue of any grade in the gefitinib arms was 18% (148 of 808) vs. 46% (363 of 790) in the chemotherapy arms (odds ratio 0.24, $p < 10^{-15}$). Nausea was also more common in the chemotherapy arms of the North-East Japan and IPASS trials, where 51% (344 of 677) of the patients experienced any grade nausea vs. 17% (116 of 694) in the gefitinib arms (odds ratio 0.19, $p < 10^{-15}$). Patients receiving chemotherapy also experienced significantly more myelosuppression. As an example, the incidence of all-grade and grade ≥ 3 neutropenia was much less common in the gefitinib arms (7% vs. 84% and 3% vs. 69%, respectively). Across the studies, the odds ratio for grade ≥ 3 neutropenia for gefitinib vs. chemotherapy was 0.01 ($p < 10^{-15}$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The results of our metaanalysis confirm the results of the individual trials: initial gefitinib is associated with a higher ORR and PFS as well as superior toxicity and QoL profiles as compared to chemotherapy. These benefits are seen in Asian patients who are selected by clinicopathologic characteristics associated with the presence of an EGFR mutation but are even more pronounced in patients with known EGFR mutations. In these studies, there was no OS benefit for upfront gefitinib over chemotherapy, quite possibly because most patients treated initially with chemotherapy received and benefited from an EGFR TKI at progression.

<p>Lee CK et al., 2013:</p> <p>Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis [42]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We examined the impact of EGFR–tyrosine kinase inhibitors (TKIs) on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations</p> <p>Intervention: of EGFR-TKIs monotherapy, EGFR-TKIs and chemotherapy</p> <p>Komparator: chemotherapy, placebo, best supportive care</p> <p>Endpunkt: PFS, OS</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: 2004 bis 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=14 570)</p> <p>Bewertung der Studienqualität der Primärstudien: k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>First-line therapy (13 trials)</u></p> <p>Overall survival: no statistically significant difference between EGFR-TKI-based therapy and other therapy. Neither for EGFRmut+ patients (11 trials) nor for EGFRmut- patients (6 trials).</p> <p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFRmut+ patients (12 trials): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy (HR = 0.43; 95% CI = 0.38 to 0.49; p < 0.001) • EGFRmut- patients (7 trials): no statistically significant difference • Sensitivity analysis (EGFR-TKIs combined with chemotherapy vs. chemotherapy alone): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy (EGFRmut+: HR = 0.54, 95% CI = 0.30 to 0.95, p = 0.04; EGFRmut–: HR = 0.82, 95% CI = 0.68 to 0.98, p = 0.03) • Sensitivity analysis (EGFR-TKIs monotherapy vs. chemotherapy): statistically significant difference in favor of EGFR-TKI-based therapy in EGFRmut+ subgroup (HR = 0.42; 95% CI = 0.37 to 0.48; p < 0.001). Increased risk in the EGFRmut- subgroup (HR = 1.56; 95% CI = 1.36 to 1.80; p < 0.001)
---	---

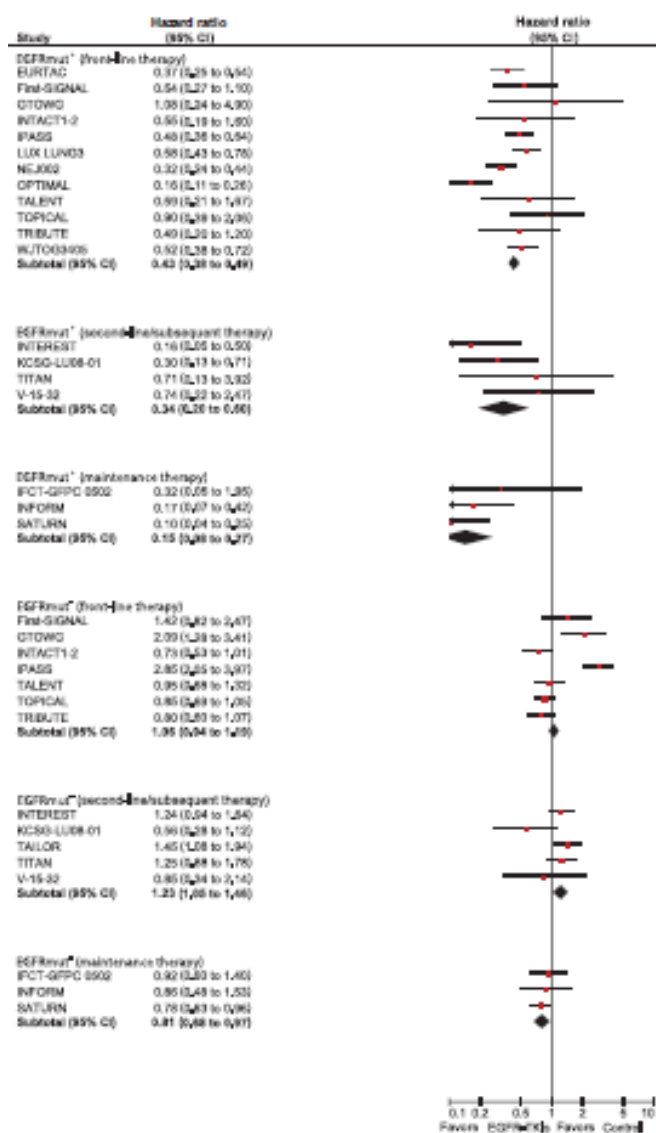


Figure 2. Forest plot of hazard ratios comparing progression-free survival in subgroups of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive (EGFRmut+) and EGFR mutation-negative (EGFRmut-) patients who received EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) vs control.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Treatment with EGFR-TKIs statistically significantly delays disease progression in EGFRmut+ patients but has no demonstrable impact on OS. These findings support assessment of EGFR mutation status before initiation of EGFR-TKIs treatment and indicate that EGFR-TKIs should be considered as front-line therapy in EGFRmut+ patients with advanced NSCLC.

Lee JK et al., 2014:

Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy

1. Fragestellung

To determine the association between first-generation EGFR TKI and chemotherapy and survival in advanced NSCLC patients with WT EGFR.

2. Methodik

Population:

advanced NSCLC with wild type (WT) EGFR

Intervention:

in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis [43]

EGFR TKI

Komparator:

conventional chemotherapy

Endpunkte:

primary - progression-free survival (PFS), secondary - objective response rate, overall survival

Suchzeitraum:

through December 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

11/1 605 (7 studies on second line treatment or later)

Qualitätsbewertung der Studien:

not mentioned

Heterogenitätsuntersuchungen:

χ^2 statistic used, I² statistic also calculated, predefined subgroup analyses performed: line of treatment (first vs second or later), experimental drug (erlotinib vs gefitinib), ethnicity (Asiandominant vs white-dominant trials), and EGFR mutation analysis method (direct sequencing only vs more sensitive platforms; eg, fragment length analysis, amplificationrefractory mutation system, and mass spectrometric genotyping)

„Publication bias“:

funnel plot method togetherwith the Egger test for asymmetry to assess the possibility of publication bias

3. Ergebnisdarstellung

- among patients with WT EGFR tumors, chemotherapy associated with improvement of PFS, compared with TKI (HR for TKI, 1.41; 95%CI, 1.10-1.81)
- No statistically significant subgroup difference was identified in terms of line of treatment (first-line vs. second- or later-line), experimental drug, dominant ethnicity, or EGFR mutation analysis method
- association of chemotherapy with improvement in PFS also significant in second- or later-line trials (HR, 1.34; 95%CI, 1.09-1.65)
- objective response rate higher with chemotherapy (92/549, 16.8%, vs 39/540, 7.2%, for TKI; relative risk for TKI, 1.11; 95%CI, 1.02-1.21)
- no statistically significant difference observed with respect to overall survival (HR for TKI, 1.08; 95%CI, 0.96-1.22)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Among patients with advanced NSCLC harboring WT EGFR, conventional chemotherapy, compared with first-generation EGFR TKI, was associated with improvement in PFS but not overall survival.

<p>Li C et al., 2010:</p> <p>Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis [44]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the activity, efficacy, and toxicity of gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in patients with untreated advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients were confirmed pathologically to have NSCLC and to be in clinical stage III or IV.</p> <p>Intervention: gemcitabine plus paclitaxel</p> <p>Komparator: carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel</p> <p>Endpunkt: survival, ORR, toxicity</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2.186):</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Survival:</p> <p>no statistically significant difference</p> <p>ORR:</p> <p>statistically significant difference in favor of gemcitabine plus paclitaxel (OR = 1.20; 95% CI = 1.02–1.42; p = 0.03, I²=0%)</p> <p>Toxicity:</p> <p>Grade 3–4 nausea and vomiting are similar, while significant decreases in grade 3–4 neutropenia, anemia, and thrombocytopenia were observed with the gemcitabine and paclitaxel combination</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>We conclude that adding carboplatin to either gemcitabine or paclitaxel would increase the prevalence of hematologic side effects while not improving on the treatment response of gemcitabine plus paclitaxel.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Keine Hinweise zur Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien, keine Angaben zu Interessenskonflikten. Keine Information über Therapielinie in den eingeschlossenen Studien.</p>
<p>Li N et al., 2014</p> <p>Meta-Analysis of EGFR</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed this meta-analysis to compare the efficacy and safety of EGFR-TKIs vs. chemotherapy as second-line treatment for pretreated</p>

Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [45]

advanced NSCLC. ... Preplanned subgroup analyses to explore potential effect on PFS, OS based on EGFR mutation status were scheduled.

2. Methodik

Population: advanced NSCLC (previously treated with platinum compounds)

Intervention: EGFR TKI

Komparator:

standard second-line chemotherapy (docetaxel or PEM)

Endpunkte:

progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), grade 3–4 toxicities

Suchzeitraum:

July 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

10/3 825

Qualitätsbewertung der Studien:

not mentioned

Heterogenitätsuntersuchungen:

Q statistic and I^2 statistic used, if considered statistically significant, REM used, otherwise FEM

„Publication bias“:

Egger's test and Begg's funnel plots used

3. Ergebnisdarstellung

Table 1. Information of trials included in this meta-analysis.

Study/Year	Phase	Country	Therapy	N	Male (%)	Ever smoker (%)	IIIB (%)	IV (%)	EGFR M+ (%)	PFS (mo)	OS (mo)	RR (%)	Jaded score
SIGN, 2006	II	International	Gefitinib	68	30.9	67.6	39.7	60.3	NR	3.0	7.5	13.2	3
			Doc	73	30.1	67.1	43.8	56.2	NR	3.4	7.1	13.7	
INTEREST, 2008	III	International	Gefitinib	733	36.4	79.8	25.0	52.9	15.6	2.2	7.6	9.1	3
			Doc	733	33.4	79.6	28.8	52.3	14.1	2.7	8.0	7.6	
V-15-32, 2008	III	Japan	Gefitinib	245	38.4	71.0	19.2	64.9	NR	2.0	11.5	22.5	3
			Doc	244	38.1	64.3	20.5	61.5	NR	2.0	14.0	12.8	
ESTANA, 2010	III	Korea	Gefitinib	82	32.9	63.4	13.4	86.6	NR	3.3	14.1	28.1	3
			Doc	79	43.0	54.4	17.7	82.3	NR	3.4	12.2	7.6	
TITAN, 2012	III	International	Erlotinib	203	20.6	85.2	20.2	79.8	3.4	1.5	5.3	7.9	3
			Doc/Pem	221	27.6	80.1	23.1	76.9	1.8	2.0	5.5	6.3	
KCSG-LU08-01, 2012	III	Korea	Gefitinib	68	85.3	0	8.8	91.2	23.5	9.0	22.2	58.8	3
			Pem	67	85.1	0	9.0	91.0	25.4	3.0	18.9	22.4	
TAILOR, 2012	III	Italy	Erlotinib	109	29.4	81.7	NR	NR	0	2.4	NR	2.2	3
			Doc	110	33.6	71.8	NR	NR	0	3.4	NR	13.9	
HORG, 2013	III	Greece	Erlotinib	166	18.7	74.7	7.2	92.8	8.1	3.6	8.2	9.0	3
			Pem	166	16.9	77.1	11.4	88.6	9.8	2.9	10.1	11.4	
DELTA, 2013	III	Japan	Erlotinib	150	NR	NR	NR	NR	27.3	2.0	14.8	17.0	3
			Doc	151	NR	NR	NR	NR	40.4	3.2	12.2	17.9	
CTONG0806, 2013	II	China	Gefitinib	81	33.3	59.3	4.9	95.1	0	1.6	NR	13.6	3
			Pem	76	38.2	42.1	13.2	86.8	0	4.8	NR	13.2	

Abbreviations: N, number of patients; IIIB, stage IIIB; IV, stage IV; EGFR M+, epidermal growth factor receptor mutation-positive; PFS, progression-free survival; mo, month; OS, overall survival; RR, response rate; Doc, docetaxel; Pem, pemetrexed; NR, no report.

PFS

- HR 1,03; 95 % KI 0,87 – 1,21; p = 0,73; $I^2 = 78,7\%$, p (heterogeneity) = 0,001 - equivalent efficacy

- subgroup analysis
 - HR (second-line chemotherapy for EGFR mutation negative patients) 1,35; 95 % KI 1,09 – 1,66; p = 0,01; I² = 55,7%, p (heterogeneity) = 0,046 - significantly improved
 - HR (EGFR-TKIs for EGFR mutation positive patients) 0,28; 95 % KI 0,15 – 0,53; p = 0,001; I² = 4,1%, p (heterogeneity) = 0,35 - significantly improved

OS, ORR

- results of main and subgroup analyses equal

grade 3–4 toxicities

- EGFR-TKIs: more grade 3–4 rash, less fatigue/asthenia disorder, leukopenia, thrombocytopenia

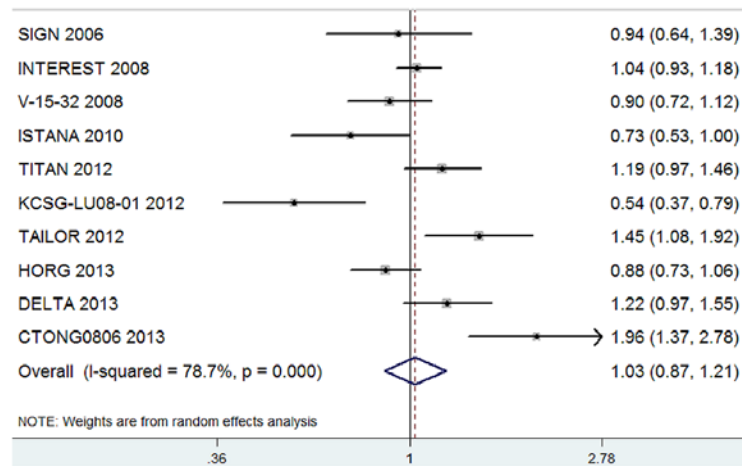


Figure 2. Comparison of PFS between EGFR-TKIs and chemotherapy.
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g002

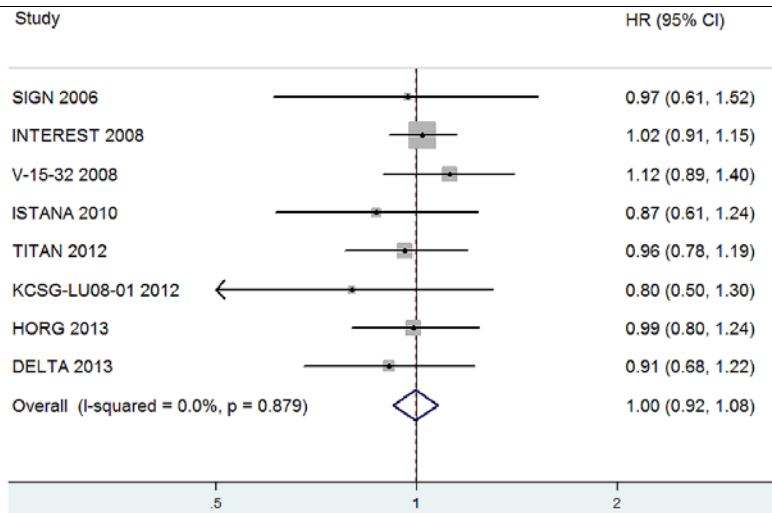


Figure 3. Comparison of OS between EGFR-TKIs and chemotherapy.
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g003

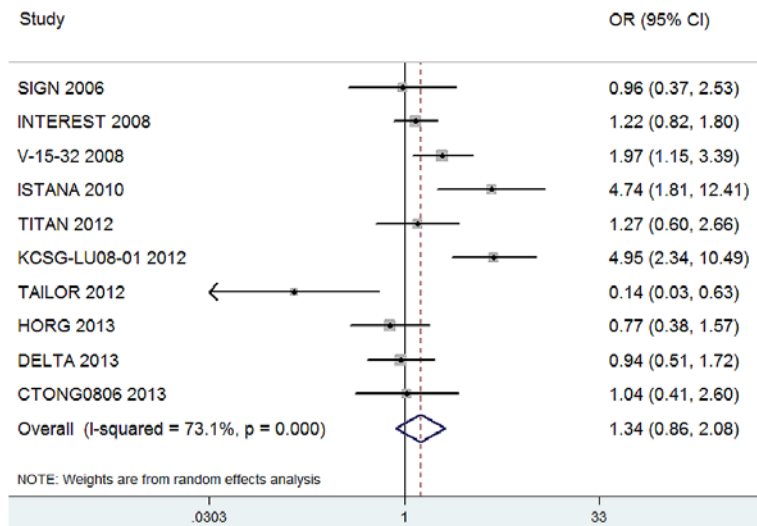


Figure 4. Comparison of ORR between EGFR-TKIs and chemotherapy.
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g004

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our analysis suggests that chemotherapy in the second-line setting can prolong PFS in EGFR M- patients, whereas it has no impact on OS. EGFR-TKIs seem superior over chemotherapy as second-line therapy for EGFR M+ patients. Our findings support obtaining information on EGFR mutational status before initiation of second-line treatment.

Hinweise durch FB Med:

- no evidence of publication bias exists

Li X t al., 2014

Efficacy of combining targeted therapy with pemetrexed or docetaxel as

1. Fragestellung

To compare the effects of adding targeted agents to standard second-line chemotherapy with a single agent (pemetrexed or docetaxel) in patients with advanced NSCLC

2. Methodik

Metaanalyse

second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials [46]

Population:

NSCLC

Intervention:

combination of targeted therapy and standard second-line chemotherapy (pemetrexed or docetaxel)

(second-line treatment in NSCLC)

Komparator:

chemotherapy alone or chemotherapy plus placebo

Endpunkte:

- Objective response rate and disease control rate: Partial response (PR), complete response (CR), and stable disease (SD),
- progression free
- survival (PFS)
- and overall survival (OS),
- Sicherheit/ Nebenwirkungen

Suchzeitraum:

2000 – 12/2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

14 (6922)

Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad-Score: 8 Studien mit hoher Qualität über 2 Punkte), 6 Studien mit niedriger Qualität (bis 2 Punkte)

Heterogenitätsuntersuchungen:

durchgeführt (vgl. unten): geringe bis mittelgroße Heterogenität

3. Ergebnisdarstellung

All patients had a WHO performance status of 0–2 or Karnofsky performance status of 60–100. Median ages ranged from 59 to 65. Most patients were ever smokers. Anti-angiogenesis and anti-EGFR targeted agents were investigated in 11 of the 14 studies.

Table 1. Randomized trials included in this meta-analysis.

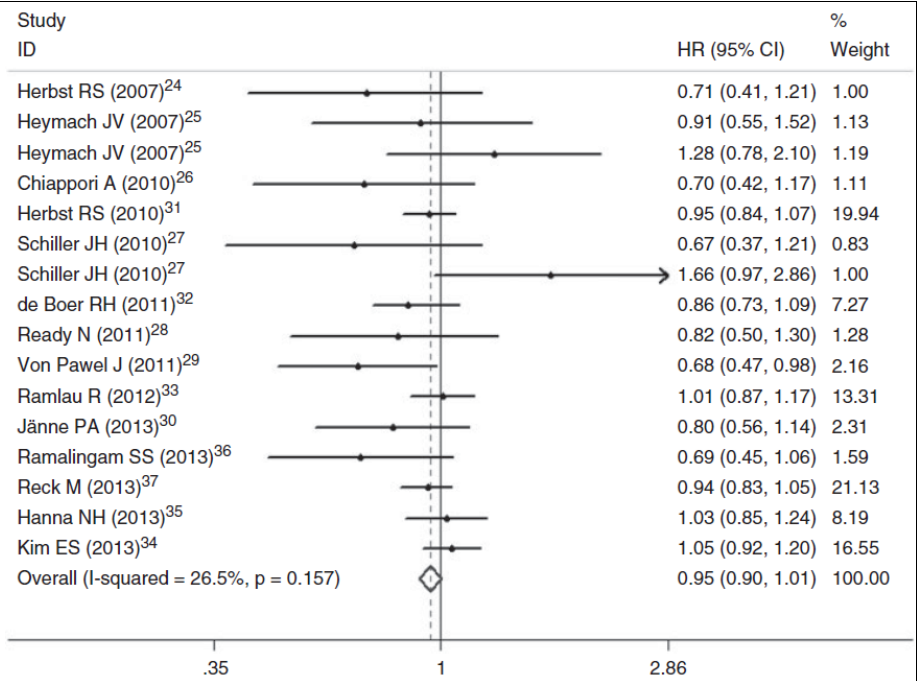
First Author (Year)	Phase	Treatment	No. of patients	Overall Response Rate (%)	Disease Control Rate (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)
Herbst RS (2007) ²⁴	II	Doc/Pem + Pla	41	12.2	39	3.0	8.6
Heymach JV (2007) ²⁵	II	Doc/Pem + Bev	40	12.5	52.5	4.8	12.6
		Doc + Pla	41	12	56	3.0	13.4
		Doc + Van100	42	26	83	4.7	13.1
		Doc + Van300	44	18	63	4.3	7.9
Chiappori A (2010) ²⁶	II	Pem + Pla	80	2.6	48.7	3.0	7.4
		Pem + Enz	80	3.9	49.4	3.0	9.6
Herbst RS (2010) ³¹	III	Doc + Pla	697	10	55	3.2	9.9
		Doc + Van	694	17	60	4.0	10.3
Schiller JH (2010) ²⁷	II	Pem	50	4	36	2.7	7.9
		Pem + Mat800	51	16	33	2.3	12.4
		Pem + Mat1600	47	2	34	2.5	5.9
de Boer RH (2011) ³²	III	Pem + Pla	278	8	46	11.9W	10.5
		Pem + Van	256	19	57	17.6W	9.2
Ready N (2011) ²⁸	II	Doc + Pla	52	2.1	48.9	7.1W	5.9
		Doc + AT101	53	4.3	52.2	7.5W	7.8
Von Pawel J (2011) ²⁹	II	Pem	83	10.8	51.8	2.9	7.8
		Pem + Erl	76	17.1	55.3	3.2	11.8
Ramlau R (2012) ³³	III	Doc + Pla	457	8.9	54.2	4.1	10.4
		Doc + Afl	456	23.3	61.9	5.2	10.1
Jänne PA (2013) ³⁰	II	Doc + Pla	44	0	50	2.1	5.2
		Doc + Sel	43	37	81	5.3	9.4
Ramalingam SS (2013) ³⁶	III	Doc	127	13	68	3.2	7.4
		Doc + Gan	125	19	75	4.5	9.8
Reck M (2013) ³⁷	III	Doc + Pla	659	4.9	40.2	2.7	9.1
		Doc + Nin	655	2.9	55.2	3.4	10.1
Hanna NH (2013) ³⁵	III	Pem + Pla	360	8.3	53.3	3.6	12.8
		Pem + Nin	353	9.1	60.9	4.4	12.2
Kim ES (2013) ³⁴	III	Doc/Pem	470	6.4	30.6	2.27	7.58
		Doc/Pem + Cet	468	10	37.4	2.79	6.74

Doc = docetaxel; Pem = pemetrexed; Pla = placebo; Bev = bevacizumab; Van = vandetanib; Enz = enzastaurin; Mat = matuzumab; Erl = erlotinib; Cet = cetuximab; Afl = aflibercept; Sel = selumetinib; Gan = ganetespib; Nin = nintedanib; W = weeks.

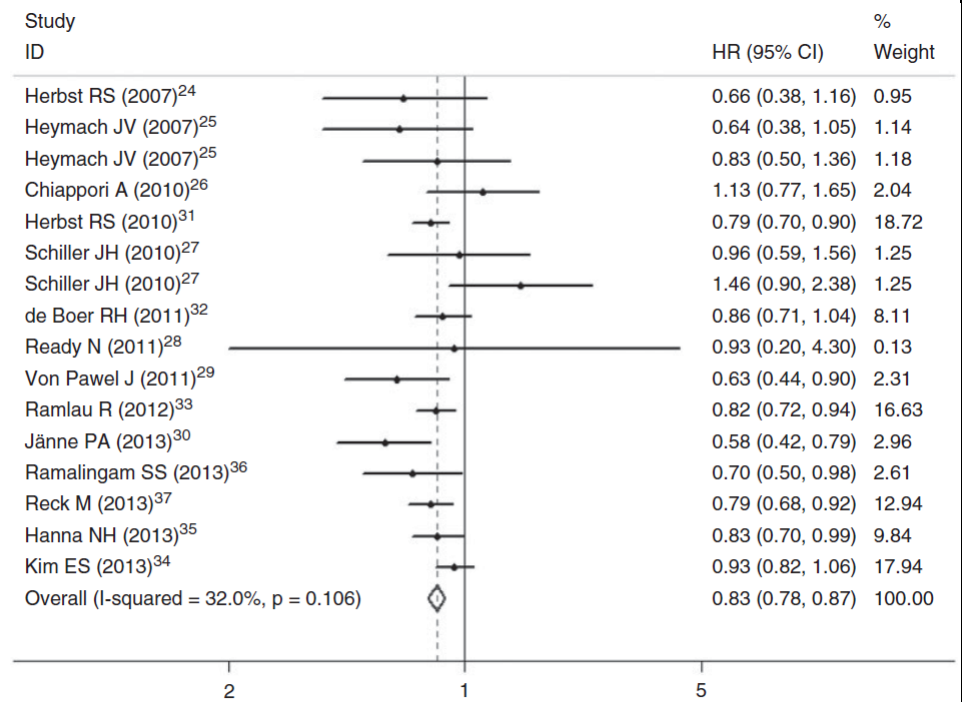
Table 2. Characteristics of studies in the meta-analysis.

First Author (Year)	Treatment	Targets of Bioagents	Median Age, years	Female Sex (%)	Ever Smokers (%)	Squamous (%)
Herbst RS (2007) ²⁴	CT		65	39	85.4	0
	CT + bevacizumab	VEGF	63.5	42.5	85	0
Heymach JV (2007) ²⁵	CT		58	34	90.2	26.8
	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	61	50	83.3	28.6
Chiappori A (2010) ²⁶	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	66	43	90.9	31.2
	CT		62.1	32.5	85.9	22.5
Herbst RS (2010) ³¹	CT + enzastaurin	PKC/PKB	60.7	32.5	85.9	33.8
	CT		59	32	75	23
Schiller JH (2010) ²⁷	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	59	28	77	27
	CT		61	34	NR	36
de Boer RH (2011) ³²	CT + matuzumab	EGFR	62	31	NR	22
	CT + matuzumab	EGFR	63	43	NR	36
Ready N (2011) ²⁸	CT		60	38	81	22
	CT + vandetanib	VEGFR/EGFR/RET	60	38	78	21
Von Pawel J (2011) ²⁹	Doc + AT101	Bcl-2 family	59.5	25	83	60
	CT		58	21	75	53
Ramlau R (2012) ³³	CT + erlotinib	EGFR	61	NR	NR	0
	CT		64	NR	NR	0
Jänne PA (2013) ³⁰	CT + aflibercept	VEGR	59.6	34.4	NR	0
	CT		59.6	33.1	NR	0
Ramalingam SS (2013) ³⁶	CT + selumetinib	MEK1/MEK2	59	53	88	14
	CT		59.5	52	89	7
Reck M (2013) ³⁷	CT + ganetespib	HSP90	60	44	75	0
	CT		60	44	75	0
Hanna NH (2013) ³⁵	CT + nintedanib	VEGFR/PDGFR	NR	27.3	76.6	42.2
	CT		NR	27.3	74.8	42.7
Kim ES (2013) ³⁴	CT + nintedanib	VEGFR/PDGFR	59	42.2	66.1	0
	CT		60	44.8	69.1	0
	CT		65	40.2	NR	26
	CT + cetuximab	EGFR	64	43.4	NR	25

CT = chemotherapy; NR = not reported; VEGF = vascular endothelial growth factor; VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor; EGFR = epidermal growth factor receptor; RET = rearranged during transfection; PKC = protein kinase C; PKB = protein kinase B; PDGFR = platelet-derived growth factor receptor; HSP = heat shock protein.



Forest plot of overall survival of patients treated with combination arm versus chemotherapy arm.



Forest plot of progression-free survival of patients treated with combination arm versus chemotherapy arm.

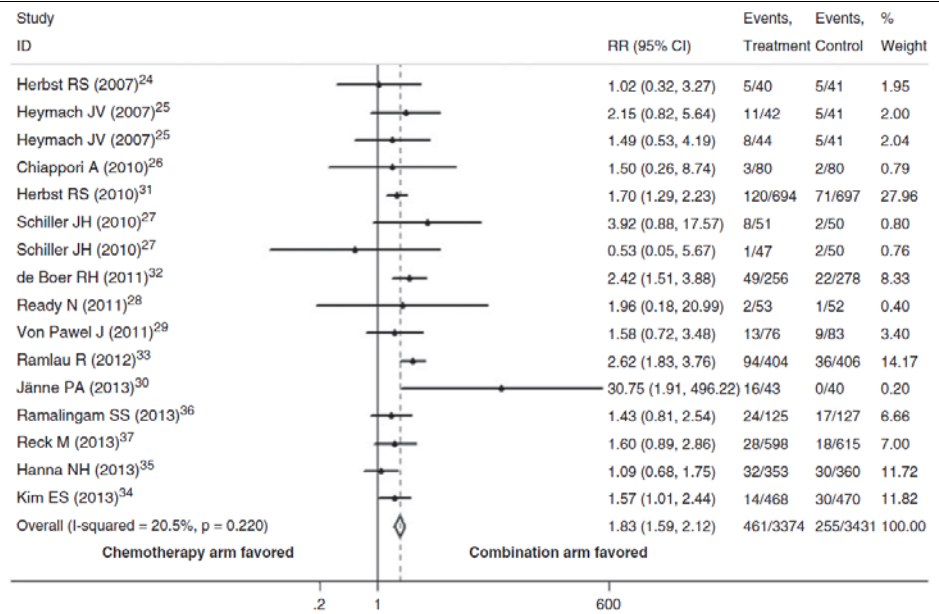


Figure 4. Forest plot of objective response rate of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.

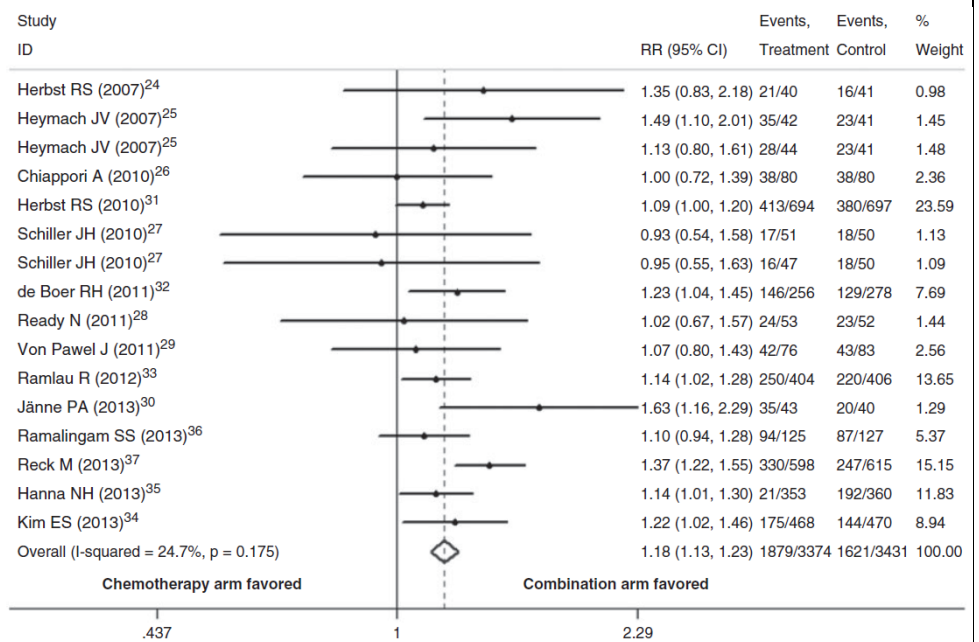
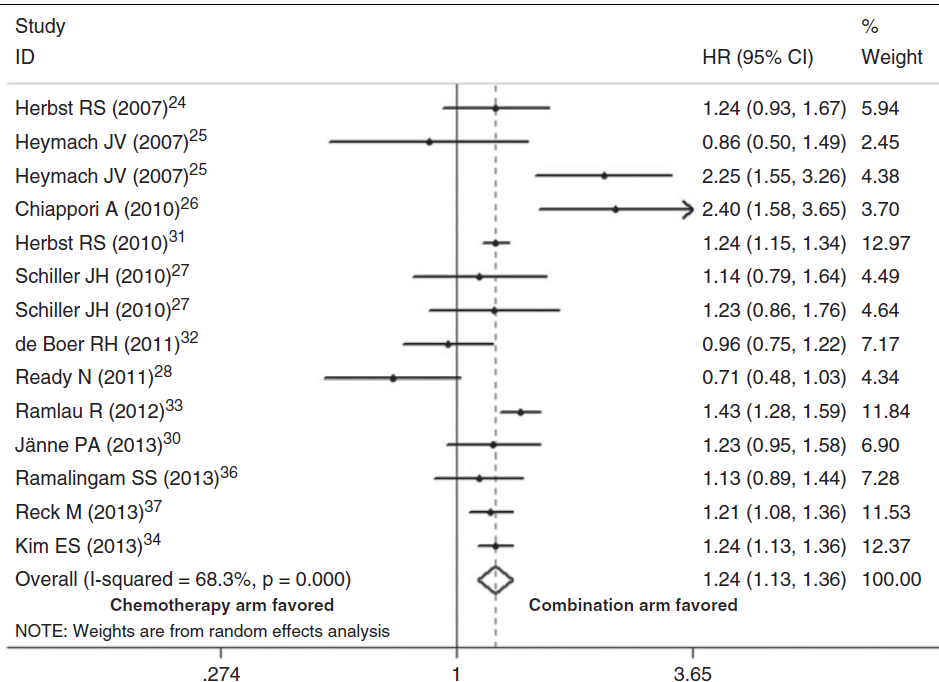


Figure 5. Forest plot of disease control rate of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.



Forest plot of grade 3 or higher toxicity of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.

Table 3. Sub-group analysis for PFS and OS.

Sub-group	PFS		OS
	No. of trials	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Phase			
II	7	0.81 (0.65–1.02)	0.85 (0.73–0.99)
III	7	0.83 (0.78–0.88)	0.97 (0.91–1.03)
Chemotherapy			
Docetaxel	8	0.79 (0.74–0.85)	0.96 (0.90–1.03)
Pemetrexed	6	0.92 (0.84–1.00)	0.94 (0.86–1.04)
Targeted agents			
Vandetinib	3	0.80 (0.73–0.89)	0.94 (0.85–1.03)
Nintedanib	2	0.81 (0.72–0.90)	0.96 (0.87–1.07)
Histology			
Squamous	4	0.91 (0.73–1.14)	1.04 (0.91–1.18)
Non-squamous	4	0.83 (0.75–0.91)	0.87 (0.79–0.97)

PFS = Progression free survival, OS = Overall survival, HR = Hazard ratio, CI = Confidence interval

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In the second-line treatment of advanced NSCLC, the combination of targeted therapy and chemotherapy significantly increased response rates and progression-free survival, but did not improve overall survival and was more toxic.

Liang W et al., 2014:

Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations [47]

1. Fragestellung

Several EGFR-tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib are currently available as treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who harbor EGFR mutations. However, no head to head trials between these TKIs in mutated populations have been reported, which provides room for indirect and integrated comparisons. Thus, in the current study, we sought to provide some useful information about comparison between these four agents through integrating and indirect methods, expecting this message will be helpful for physicians and patients in decision-making.

2. Methodik

- a) pair-wise meta-analyses with a random-effects model to synthesize studies comparing the same pair of treatments
- b) random-effects network within a Bayesian framework using Markov chain Monte Carlo methods (translated binary outcomes of survival analysis and binary outcomes of ORR within studies and specified the relations among the ORs across studies making different comparisons as previously reported

Population:

patients with advanced NSCLC that presents activating EGFR mutations
advanced NSCLC: defined as stage III or IV disease that was not feasible to surgical treatment or radiotherapy

Intervention:

one TKI (including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib),
first-line or second-line

Komparator:

- one TKI (including erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib) or
- standard chemotherapy (defined as platinum-based third generation doublets for first-line treatments or pemetrexed/ docetaxel for second-line treatments).

Since the dominant histological type of patients with EGFR mutation was nonsquamous carcinoma in which pemetrexed were proved to yield superior efficacy compared with other third-generation chemotherapy agents, we also included studies that compared pemetrexed-based regimen with pemetrexed-free regimen in order to optimize the network.

Endpunkte:

ORR, OS, PFS

Suchzeitraum:

Bis 03/2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

12 (1821)

Nur phase III RCTs

Qualitätsbewertung der Studien:

QUORUM and the Cochrane Collaboration guidelines

Heterogenitätsuntersuchungen:

inconsistency statistic (I^2)

3. Ergebnisdarstellung

12 phase III RCTs that compared elotinib, gefitinib, icotinib, afatinib or chemotherapy in chemo-naïve or previously treated advanced NSCLC patients

Table 1. Characteristics of included studies regarding TKIs.

Studies	TKI	Control	Year	Sample size	Patients status	EGFR Pts analyzed
IPASS ⁵	Gefitinib	TC	2009	1217	CT-naïve	261
First-SIGNAL ⁶	Gefitinib	GP	2012	309	CT-naïve	42
NEJ002 ⁷	Gefitinib	TC	2010	228	CT-naïve	228
WJTOG 3405 ⁸	Gefitinib	DP	2010	172	CT-naïve	117
INTEREST ⁹	Gefitinib	DOC	2008	1466	Previously treated	38
V 15-32 ¹⁰	Gefitinib	DOC	2008	490	Previously treated	20
OPTIMAL ¹¹	Erlotinib	GC	2011	165	CT-naïve	154
EUTRAC ¹²	Erlotinib	CT	2012	174	CT-naïve	173
TITAN ¹³	Erlotinib	PEM/DOC	2012	424	Previously treated	11
LUX-lung 3 ²⁵	Afatinib	AP	2013	345	CT-naïve	345
LUX-lung 6 ²⁶	Afatinib	GP	2013	364	CT-naïve	364
ICOGEN ¹⁵	Icotinib	Gefitinib	2012	399	Previously treated	68

TKI, tyrosine kinase inhibitors; TC, carboplatin plus paclitaxel; GP, cisplatin plus gemcitabine; DP, cisplatin plus docetaxel; DOC, docetaxel; GC, carboplatin plus gemcitabine; CT, chemotherapy (not specific); PEM, pemetrexed; AP, cisplatin plus pemetrexed.

Pooled weighted outcomes

Table 2. Pooled Weighted Outcomes and Direct Meta-Analysis.

	TKIs (95% CI)	Chemotherapy (95% CI)	Odds Ratio (95% CI, P value)
ORR	66.6% (0.596, 0.729)	30.9% (0.245, 0.381)	5.46 (3.59, 8.30; P<0.00001)
1-year PFS	42.9%(0.366, 0.494)	9.7% (0.058, 0.158)	7.83 (4.50, 13.61; P<0.00001)
1-year OS	79.2% (0.745, 0.833)	78.9% (0.709, 0.852)	1.04 (0.79, 1.36; P=0.79)
2-year OS	49.7% (0.432, 0.563)	51.0% (0.431, 0.589)	0.95 (0.76, 1.17; P=0.62)

- pooled ORR and PFS of EGFR-TKIs were significant higher than standard chemotherapy
- TKIs yielded higher 1-year PFS than standard chemotherapy
- No difference in 1- and 2-year OS

Network Meta-Analyses for Efficacy and Toxicities

elotinib, gefitinib, icotinib and afatinib shared equivalent efficacy in all outcome measures by showing no significant differences in ORs while all TKIs were better than chemotherapy (assessment of icotinib was not available neither in comparison of OS data nor in network 2). Coherence between direct and indirect comparisons based on networks was confirmed.

We selected rash and diarrhea, which are the most common TKI-specific toxicities, as the representative of treatment-related toxicities. Patients who

received afatinib experienced more severe diarrhea compared with the other three TKIs. In terms of rash, afatinib is significant severer than gefitinib while no other significant difference was observed among the rest comparisons. Afatinib and erlotinib had significant more grade 3 to 4 diarrhea or diarrhea compare with gefitinib and icotinib.

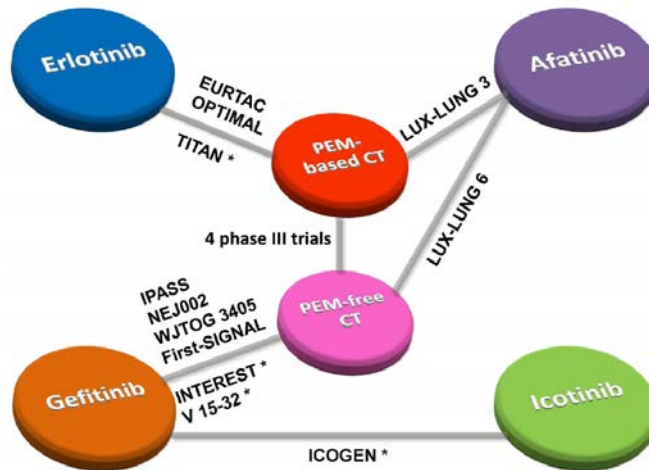


Figure 3. Network established for multiple treatment comparisons. Solid lines between drugs represented the existence of direct comparisons. PEM, pemetrexed; * Second-line studies

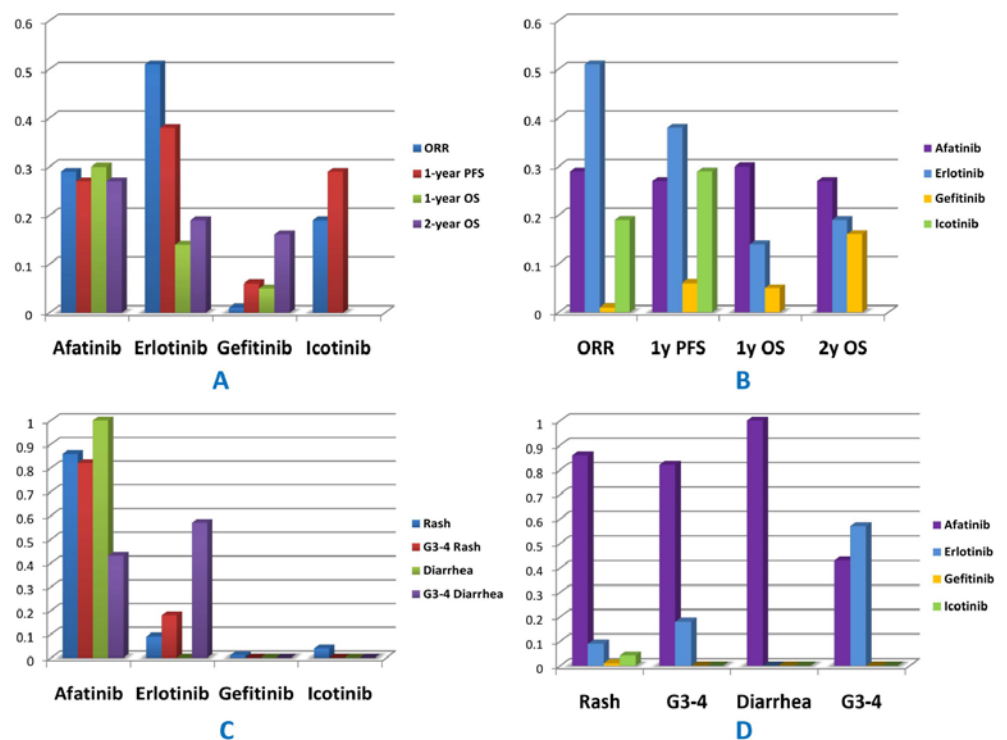


Figure 4. Distribution of probabilities of each agent being ranked the first place based on network 1. A & C were classified by drugs; B & D were classified by outcomes.

	<p>Figure 4 was the ranking indicates the probability to be the best treatment, the second best, the third best, and so on, among all the treatment regimens. Agents with greater value in the histogram were associated with greater probabilities for better outcomes.</p> <p>Based on network 1, the cumulative probabilities of being the most efficacious treatments were (ORR, 1-year PFS, 1-year OS, 2-year OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • erlotinib (61%, 38%, 14%, 19%), • gefitinib (1%, 6%, 5%,16%), • afatinib (29%, 27%, 30%, 27%) and • icotinib (19%, 29%,NA, NA). <p>According to network 2 (1st-line studies only), the results were (ORR, 1-year PFS, 1-year OS, 2-year OS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • erlotinib (61%, 61%, 15%, 19%), • gefitinib (2%, 10%, 7%, 19%), • afatinib (36%, 29%, 30%, 27%), • whereas outcomes of icotinib were not assessable <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, this network meta-analysis indicated that erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib shared equivalent efficacy but presented different efficacy-toxicity pattern for EGFR-mutated patients according to current evidences.</p> <p>Limitations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS data in mutant population of ICOGEN were not available hence we could not evaluate the survival benefits of icotinib • comparisons in terms of OS were onfounded by subsequent treatments • performance of icotinib in first-line setting was not available could not assess some important molecular markers including T790M status in the population which might have effects on the efficacy of TKIs and cause bias • established networks lacked sufficient direct comparisons between TKIs
<p>Lima AB, 2011:</p> <p>Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>As the results of clinical trials were not completely consistent, and none of them was large enough to accurately interpret the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy, the aim of this meta-analysis was to evaluate and to quantify the effectiveness and safety of bevacizumab in patients with advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Intervention:</p> <p>Chemotherapy with bevacizumab</p>

and meta-analysis[48]

Komparator:

Chemotherapy without bevacizumab

Endpunkte:

OS, PFS,

Suchzeitraum:

Bis 12/2010

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

5 (2252) ; nur RCTs with a parallel design

Qualitätsbewertung der Studien:

ja, Publication bias: Egger's test

Heterogenitätsuntersuchungen:

I^2

3. Ergebnisdarstellung

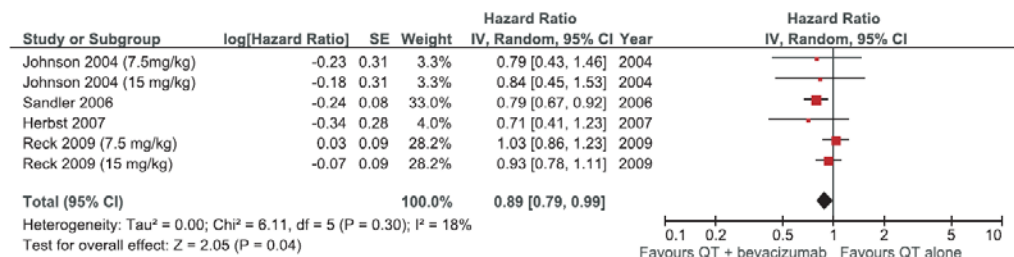
Author/year	Study/arm	Patients enrolled	Setting	Primary endpoint	ECOG 0, 1(%)	Histology	Maintenance of bevacizumab (maximum cycles)	Crossover permitted
Johnson 2004	TP	32	1 st line	PFS	93.7	NSCLC	Yes (18)	Yes
	TP+Bev (7.5)	32			96.8			
	TP+Bev (15)	35			88.5			
Sandler 2006	TP	444	1 st line	OS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	No
	TP+Bev (15)	434			100			
Herbst 2007 *	D or P	41	2 nd line	PFS	97.6	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	Yes
	D or P+Bev (15)	40			100			
Reck 2009	GP	347	1 st line	PFS	100	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	No
	GP+Bev (7.5)	345			100			
	GP+Bev (15)	351			100			
Nishio 2009	TP	59	1 st line	PFS	NR	Non-squamous NSCLC	Yes (until disease progression)	NR
	TP+Bev (15)	121						

NR: no report; GP: gemcitabine 1,250 mg/m² plus cisplatin 80 mg/m²; TP: paclitaxel 200 mg/m² plus carboplatin AUC 6; D: docetaxel 75 mg/m²; P: pemetrexed 500 mg/m²; Bev (7.5): bevacizumab 7.5 mg/kg. Bev (15): bevacizumab 15 mg/kg.
 *Included patients that had progressed after one platinum-based regimen.

all of them using platinum-based chemotherapy regimens

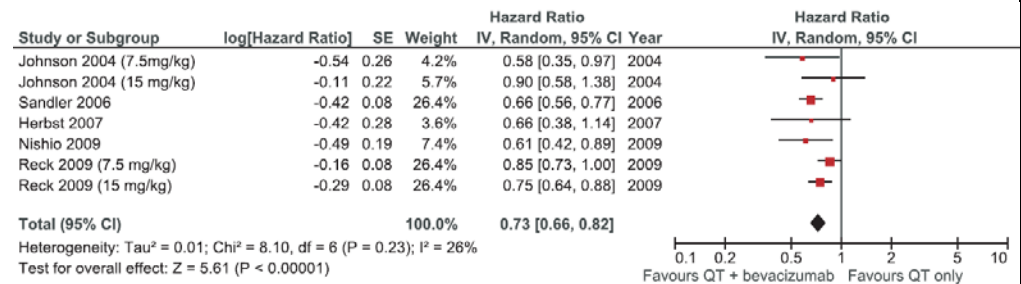
OS

addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in a significant longer OS (HR 0.89; 95% CI 0.79 to 0.99; p = 0.04)



PFS

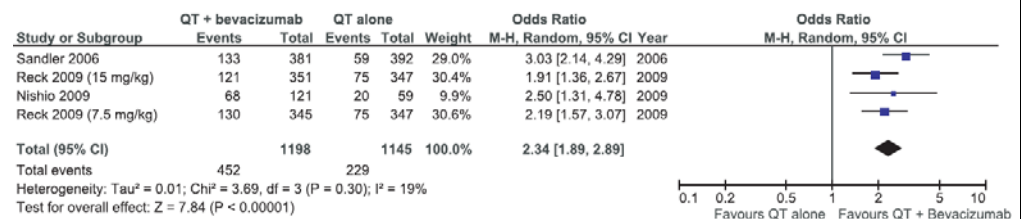
addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in longer PFS (HR 0.73; 95% CI 0.66 to 0.82; p,0.00001)



ORR

addition of bevacizumab to chemotherapy resulted in higher response rates (OR 2.34; 95% CI 1.89 to 2.89; p,0.00001)

high heterogeneity between trials (I² = 53%; p = 0.06)



Toxicity

Some of the more clinically relevant grade 3/4 AEs increased by the addition of bevacizumab to chemotherapy were hypertension [OR, 5.51 (3.17–9.55), p,0.00001], bleeding events [OR 3.16 (1.82–5.48); p,0.0001] and febrile neutropenia [OR 2.12 (1.19–3.81), p = 0.01] ...

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The addition of bevacizumab to chemotherapy in patients with advanced NSCLC prolongs OS, PFS and RR. Considering the toxicities added, and the small absolute benefits found, bevacizumab plus platinum-based chemotherapy can be considered an option in selected patients with advanced NSCLC. However, risks and benefits should be discussed with patients before decision making.

Liu S et al., 2011: The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line

1. Fragestellung

To assess the risk/benefit profiles of EGFR TKIs monotherapy using erlotinib or gefitinib in comparison with single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics (gemcitabine, vinorelbine, taxanes) as the first-line treatment for chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (ANSCLC) and poor performance status (PS).

2. Methodik

A pooled analysis and systematic review, randomized and non-randomized phase II or III clinical trials

Population:

<p>treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status [49]</p>	<p>advanced non-small cell lung cancer (ANSCCLC) and poor performance status (PS).</p> <p>Intervention:</p> <p>EGFR TKIs monotherapy using erlotinib or gefitinib</p> <p>Komparator:</p> <p>single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics (gemcitabine, vinorelbine, taxanes)</p> <p>Endpunkte:</p> <p>DCR, RR, 1-year-survival, PFS/ TTP, AEs</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>15 (1425)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>k.A.</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>k.A.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>RR</p> <p>pooled response rate (95% confidence interval) to EGFR TKIs for unselected population was 6% (3–8%), not substantially different from 9% (6–13%) reported by singleagent chemotherapy trials using third-generation cytotoxics</p> <p>DCR</p> <p>EGFR TKIs had better disease control rates with a pooled estimate of 40% (33–47%), significantly higher than 30% (20–41%) of the cytotoxics.</p> <p>Single-agent chemotherapy trials enrolling both elderly and poor PS patients had better results with the pooled response rate and the pooled disease control rate was 13% (11–16%) and 41% (36–46%) respectively.</p> <p>RR und DCR für Subgruppen</p>
---	--

Response rates and disease control rates of EGFR TKIs monotherapy and single-agent therapy using third-generation cytotoxics in all included studies and in subgroups of patients with certain characteristics.

Regimens	Groups	No	Response rate		Disease control rate	
			Pooled estimate (%)	95% CI (%)	Pooled estimate (%)	95% CI (%)
EGFR TKIs	Unselected population	300	6	3-8	40	33-47
	EGFR mutation	30	66	46-81	90	75-99
	Including PS 3 to 4	172	5	2-9	38	31-46
	PS 2 targeted	128	6	2-10	41	33-50
Single-agent	all included Studies	330	18	2-34	50	34-66
	Poor PS targeted	498	9	6-13	30	20-41
	Together with elderly	597	13	11-16	41	36-46
	Including PS 3 to 4	353	13	7-18	32	22-43
	PS 2 targeted	742	12	10-14	40	34-47
	all included studies	1095	12	9-14	36	30-43

EGFR TKIs: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

AEs

For safety information, despite both treatments were well-tolerated, the toxicity profile of EGFR TKIs was clearly more favorable than that reported by chemotherapy. The severe hematological adverse events related to EGFR TKIs treatment were rare.

Table 4
Adverse events of EGFR TKIs monotherapy and single-agent therapy using third-generation cytotoxics.

Regimens	Non-hematological toxicity (%)						Hematological toxicity (%)			
		Elevated serum transaminase	ILD	Skin	Fatigue	Diarrhea	Nausea/vomiting	Anemia	Neutropenia	Thrombocytopenia
EGFR TKIs	Pooled estimate (%)	1.2	0.6 ^b	4.0	8.7	3.9	2.2	2.4	0.3 ^a	0.3 ^a
	95% CI (%)	0-2.4	0.2-1.4	0.3-8.3	3.2-14.2	1.8-6.0	0.4-4.0	0.8-4.1	0-1.0	0-1.0
Sing-agent	Pooled estimate (%)	0.1 ^a	0.2 ^b	0.4 ^a	7.8	1.2	3.4	7.7	9.3	3.0
	95% CI (%)	0-0.3	0-0.6	0.1-0.8	6.2-9.4	0.6-1.9	2.4-4.5	3.4-12.0	7.6-11.2	2.1-4.2

^a Risks estimates corresponding to no event, the pooled probability was calculated.

^b The beta-binomial distribution was collapsed to a simple binomial distribution, and the Wald confidence intervals was calculated.

4. Fazit der Autoren:

First, we found that the study population was heterogeneous because a small number of good PS elderly patients had been enrolled in 5 chemotherapy trials. Although elderly and poor PS patients have shared several characters, such as the reduced organ function and higher prevalence of comorbid disorders, a small number of good PS elderly patients could change the outcomes for all trials participants because the enormous differential in efficacy of treatment between good PS elderly and their poor PS counterpart.

Specifically for poor PS patients, we found EGFR TKIs had a lower pooled response rate but a significantly higher pooled disease control rate than their cytotoxics counterparts for unselected populations.

Mörth C et al., 2014:

Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung

1. Fragestellung

The purpose of this study was to compare the efficacy and tolerability of first-line treatment with combination versus single agent chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status (PS) 2.

2. Methodik

Population:

advanced NCSLC mit PS 2

Intervention:

cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies [50]

combination chemotherapy

Komparator:

single agent chemotherapy

Endpunkte:

Primär: OS; sekundär: PFS, ORR

Suchzeitraum:

Bis 07/213

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

12 (1114)

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane's risk of bias tool

Heterogenitätsuntersuchungen:

Durchgeführt (I²)

3. Ergebnisdarstellung

Table 1
Characteristics of eligible trials.

Author [trial name] (ref)	Study phase	Treatment arms	Dose and schedule of chemotherapy	PS analysis	No of patients	Outcomes
Kosmidis [8]	II	Gemcitabine	1250 mg/m ² day 1 + 14, q4w	Dedicated to PS 2	47	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Carboplatin-Gemcitabine	3 AUC - 1250 mg/m ² day 1 + 14, q4w			
Morabito [CAPP-2] [9]	III	Gemcitabine	1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	28	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Cisplatin-Gemcitabine	60-1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w			
Reynolds [USO-03012] [10]	III	Gemcitabine	1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Dedicated to PS 2	85	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC - 1000 mg/m ² day 1 + 8, q3w			
Zukin [11]	III	Pemetrexed	500 mg/m ² day 1, q3w	Dedicated to PS 2	102	OS, PFS, ORR, Toxicity
		Carboplatin-Pemetrexed	5 AUC - 500 mg/m ² day 1, q3w			
Comella [SICOG 9909] [14]	III	Gemcitabine	1200 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	19	ORR
		Paclitaxel	100 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w			
Georgoulas [15]	III	Gemcitabine-Paclitaxel	1000 mg/m ² -80 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	15	OS, ORR
		Gemcitabine-Vinorelbine	1000 mg/m ² -25 mg/m ² day 1 + 8, q3w			
Hainsworth [16]	III	Docetaxel	100 mg/m ² day 1, q3w	Subset analysis	15	OS
		Cisplatin-Docetaxel	80 mg/m ² day 2-100 mg/m ² day 1, q3w			
Le Chevalier [17]	III	Docetaxel	36 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w	Subset analysis	65	OS
		Docetaxel-Gemcitabine	30 mg/m ² -800 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w			
Lilienbaum [CALGB 9730] [18]	III	Vinorelbine	30 mg/m ² weekly	Subset analysis	42	OS, ORR
		Cisplatin-Vinorelbine	120 mg/m ² day 1 + 29 -> q6w, 30 mg/m ² weekly			
Perrone [MILES] [19]	III	Cisplatin-Vindesine	120 mg/m ² day 1 + 29 -> q6w, 3 mg/m ² weekly for 6 wk -> q2w	Subset analysis	50	OS, ORR
		Paclitaxel	225 mg/m ² day 1, q3w			
Quoix [IFCT-0501] [20]	III	Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC-225 mg/m ² day 1, q3w	Subset analysis	45	OS, ORR
		Vinorelbine	30 mg/m ² day 1 + 8, q3w			
Sederholm [21]	III	Gemcitabine	1200 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	62	OS
		Vinorelbine-Gemcitabine	25-1000 mg/m ² day 1 + 8, q3w			
		Gemcitabine or Vinorelbine	1150 mg/m ² day 1 + 8, q3w or 25 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	61	OS (not adequate data for meta-analysis)
		Carboplatin-Paclitaxel	6 AUC day 1-90 mg/m ² day 1 + 8 + 15, q4w			
		Gemcitabine	1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	20	
		Carboplatin-Gemcitabine	5 AUC day 1-1250 mg/m ² day 1 + 8, q3w	Subset analysis	24	

Abbreviations: ref: reference; PS: performance status; No: number; q4w: every 4 weeks; q3w: every 3 weeks; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; ORR: objective response rate.

no statistical heterogeneity was observed

OS (11 Studien, 1114 Patienten):

- significant improvement in OS in favor of combination treatment compared with single-agent chemotherapy (HR:0.79, 95% CI: 0.71–0.88, p-value < 0.001)
- both for studies dedicated to patients with PS 2 and those that performed subgroup analysis based on PS (HR: 0.73, 95% CI: 0.62–0.87 for studies dedicated to PS 2 and HR: 0.83, 95% CI: 0.72–0.96 for studies with subgroup analysis, p-value for subgroup difference = 0.30)
- improvement in OS was more pronounced in trials with platinum-based combination versus single-agent therapy (HR: 0.71, 95% CI: 0.61–0.81) while no difference was observed in studies with non-

platinum based combination (HR: 0.96, 95% CI: 0.80–1.15) (p-value for subgroup difference = 0.009) (Fig. 2)

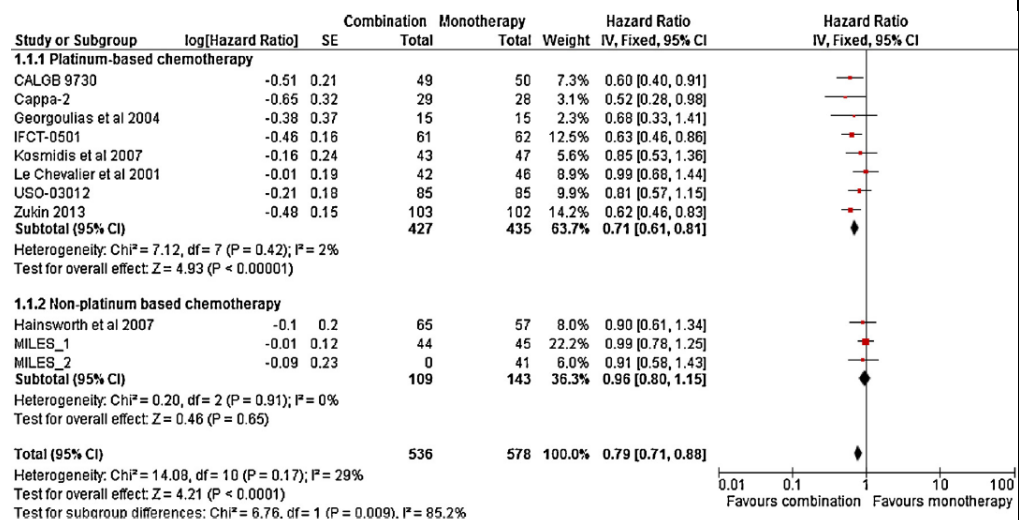


Fig. 2. Forest plot for overall survival (with subgroup analysis based on the administration of platinum-based or non-platinum based chemotherapy in combination arms). The size of the squares indicates the weight of the study. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). The diamond indicates the summary hazard ratio. Values lower than one indicate survival advantage of combination chemotherapy.

Table 2
Meta-analyses of grade III–IV adverse events.

Toxicity grade III–IV	No of studies	No of patients analyzed	Pooled OR (95% CI)	p-Value
Hematologic				
Anemia	4	519	3.12 (1.55–6.27)	0.001
Trombocytopenia	4	519	12.81 (4.65–33.10)	<0.001
Neutropenia	4	519	7.91 (3.97–15.78)	<0.001
Non-hematologic				
Febrile neutropenia	3	432	0.32 (0.05–2.06)	0.23
Fatigue	3	349	0.75 (0.40–1.40)	0.36
Nausea	3	432	1.21 (0.05–29.34)	0.91

PFS (5 Studien, 522 Patienten)

combination chemotherapy resulted in statistically significant longer PFS compared with single agent chemotherapy (HR: 0.61, 95% CI: 0.45–0.84, p-value = 0.002)

ORR (8 Studien, 822 Patienten)

was higher in patients that received combination chemotherapy compared with those received single agent (OR: 2.20, 95% CI: 1.42–3.39, p-value < 0.001)

grades III and IV toxicity (4 Studien)

Due to lack of adequate data, we could not perform meta-analysis on the incidence of other toxicities.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis provides evidence supporting the use of combination chemotherapy in patients with NSCLC and PS 2. However, the patients

	<p>should be informed about the higher risk for toxicity with the combination chemotherapy and the final treatment strategy should be individualized</p> <p>Limits:</p> <p>unable to investigate whether the survival benefit with combination chemotherapy is similar on different histological subtypes of lung cancer</p>
<p>NICE, 2013:</p> <p>Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation [11]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy currently licensed in Europe and recommended by NICE, for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population</p> <p>locally advanced or metastatic NSCLC</p> <p>Intervention:</p> <p>chemotherapy drug regimens that are currently licensed in Europe and are recommended by NICE in a monotherapy or in combination, first line</p> <p>Komparator:</p> <p>platinum (PLAT) drug</p> <p>Endpunkte:</p> <p>Overall survival (OS), OS at 1 and 2 years, progression-free survival (PFS), time to progression (TTP), tumour overall response rate, quality of life (QoL) and adverse events (AEs).</p> <p>Methode:</p> <p>Systematisches Review mit Metaanalyse und Netzwerkmetaanalyse</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>1990 bis 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>23 (11 428); nur RCTs und SRs</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>OS</p> <p>Among NSCLC patients with squamous disease, there were no statistically significant differences between any of the four chemotherapy regimens (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT, VNB + PLAT) in terms of increasing OS. However, both the direct and indirect evidence suggests a potential non-statistically significant advantage in terms of OS for GEM + PLAT [direct meta-analysis 1: hazard ratio (HR) = 1.08; 95% confidence interval (CI) 0.98 to 1.20] and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1: HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixed-treatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT.</p>

Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion. For patients with non-squamous NSCLC there is borderline statistically significant evidence to suggest that PEM + PLAT increases OS compared with GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.85; 95% CI 0.73 to 1.00). However, there is no statistically significant evidence to suggest that PEM + PLAT compared with GEM + PLAT increases PFS (mixed-treatment comparison 1, HR = 0.85; 95% CI 0.74 to 0.98). Among patients with EGFR M+ status, OS was not statistically significantly different in those treated with GEF and those receiving PAX + PLAT or in those treated with GEF compared with those treated with DOC + PLAT.

PFS

There was a statistically significant improvement in PFS among those patients treated with GEF compared with those treated with DOC + PLAT or PAX + PLAT. However, there was significant quantitative heterogeneity between the two trials comparing GEF with PAX + PLAT, which requires further exploration. It remains unknown whether or not the clinical effectiveness of PEM + PLAT is superior to that of GEF monotherapy for patients with non-squamous disease. The relative clinical effectiveness of PEM + PLAT in patients who are EGFR M+ is unknown.

QoL (insgesamt 12 Studien)

Seven trials reported no significant difference in QoL and four trials reported some significant differences between treatment groups. A lack of reporting of QoL data is a feature of the great majority of trials assessing outcomes of treatment for patients with NSCLC. This, despite its relevance to patients and clinicians, is a major shortcoming of lung cancer research. Measuring QoL outcomes in patients with advanced NSCLC is difficult mainly because of the severity of symptoms, the side effects of chemotherapy and early deaths associated with NSCLC. However, the British Thoracic Oncology Group Trial 2 has shown that it is feasible to collect QoL data in patients with performance status (PS) 0–2, stage IIIB/IV NSCLC disease within a clinical trial setting.

A number of instruments/tools that measure QoL were employed in the included trials. The EORTC QLQ-C30 and the lung cancer-specific module QLQ-LC13 were used in five trials, the LCSS by three trials, and the FACT-L32 questionnaire by three trials.

Four reported some significant differences between treatment groups for QoL; however, in one of these trials,³ results after two cycles of chemotherapy favoured the PAX + CARB arm over the VNB + CIS arm, and results after four cycles favoured the VNB + CIS arm. In one trial, significantly more patients in the GEF group than in the PAX + CARB group had a clinically relevant improvement in QoL, as assessed by scores on the FACT-L questionnaire (odds ratio = 1.34; 95% CI 1.06 to 1.69; $p = 0.01$) and by scores on the Trial Outcome Index (TOI) (which is the sum of the physical well-being, functional well-being and lung cancer subscale scores of FACT-L; odds ratio = 1.78; 95% CI 1.40 to 2.26; $p < 0.001$).

AEs

Across all the chemotherapy arms of the included trials, the most common AEs were neutropenia, anaemia and leucopenia. Rates of haematological AEs were similar for all the chemotherapy drugs with the exception of GEF, which appears to be associated with a significantly lower overall AE rate than some of the other drugs. The trials often varied in the way that AEs were defined, measured and reported.

TABLE 38 Weighted average^a grade 3–4 AEs of 23 included trials

DOC + PLAT	GEF	GEM + PLAT	PAX + PLAT	PEM + PLAT	VNB + PLAT
Neutropenia, 71.4%	Aminotransferase elevation, 33.8%	Granulocytopenia, 48.8%	Neutropenia, 62.5%	Granulocytopenia, 37.9%	Neutropenia, 68.3%
Leucopenia, 43.5%	Appetite loss, 5.3%	Asthenia, 40.3%	Leucopenia, 31.9%	Blood transfusions, 26.9%	Leucopenia, 47.2%
Weakness, 16.0%	Rash/acne, 3.3%	Neutropenia, 36.4%	Weakness, 14.5%	Infection, 16.4%	Oedema, 24.0%
Pneumonitis, 11.5%	Toxic deaths, 3.1%	Thrombocytopenia, 34.6%	Cancer pain, 13.2%	Neutropenia, 15.1%	Anaemia, 19.3%
Anaemia, 11.2%	Diarrhoea, 3.1%	Anorexia, 27.0%	Nausea, 10.3%	Alopecia, 11.9%	Phlebitis, 15.7%
Asthenia, 10.2%	Neutropenia, 2.8%	Leucopenia, 20.1%	Anaemia, 10.0%	Leucopenia, 8.2%	Nausea/vomiting, 11.5%
Nausea, 9.9%	Pneumonitis, 2.6%	Transfusion, 18.5%	Lethargy, 9.4%	Thrombocytopenia, 8.1%	Vomiting, 10.3%
Vomiting, 9.8%	Fatigue, 2.5%	Alopecia, 17.2%	Thrombocytopenia, 8.3%	Anaemia, 7.0%	Nausea, 9.9%
Cancer pain, 8.4%	Infection, 1.8%	Weakness, 17.0%	Neuropathy, 7.9%	Fatigue, 6.7%	Asthenia, 9.4%
Infection, 7.5%	Anaemia, 1.6%	Anaemia, 16.5%	Vomiting, 7.4%	Nausea, 6.2%	Pain, 8.3%

^a Weighted average – total number of events divided by total number of patients across trial arms.

Mixed-treatment comparison – direct and indirect comparisons

- Vergleiche für verschiedene Patientengruppen (aus Platzgründen hier nicht dargestellt)

Squamöse NSCLC

The PLAT-based doublets of DOC, GEM, PAX and VNB had relatively more data points for all outcomes than the newer PEM + PLAT regimen and GEF monotherapy. In general, there was consistency between the results of the direct meta-analyses and the mixed-treatment comparison analyses, and very good consistency across individual trials in the within-group comparisons.

- **OS**

The evidence related to outcomes for patients with squamous disease demonstrates that there are no statistically significant differences in

	<p>OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT or VNB + PLAT). However, both the direct and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 1.08; 95% CI 0.98 to 1.20) and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixed treatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT, although this advantage is not statistically significant. Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p>Only seven trials were included in the PFS analysis and the majority of these trials used slightly different definitions of PFS. There was no evidence of any significant difference in PFS for GEM + PLAT compared with VNB + PLAT. There was insufficient evidence to conclude whether or not there were any statistically significant differences in PFS between the other third-generation chemotherapy comparators.</p> <p>EGFR-positive</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS <p>For patients with EGFR M+ status, there is no statistically significant difference in OS between GEF compared with PAX + PLAT and between GEF compared with DOC + PLAT. There is evidence of a statistically significant improvement in PFS with GEF compared with DOC + PLAT.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p>Although there is also evidence of a statistically significant improvement in PFS with GEF compared with PAX + PLAT the significant heterogeneity between trials means the PFS results should be viewed with caution.</p> <p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <p>The mix of patient population is now expected to be taken into consideration at the time of trial design as demonstrated in the PEM and GEF trials. Making comparisons across the six available first-line chemotherapy treatments is therefore limited by the comparability of the treatment populations in the published trials.</p> <ul style="list-style-type: none"> • there were few trials with fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials • very few trials reported QoL data; AEs from the different trials were difficult to compare; QoL: variety of instruments/tools • CARB and CIS were treated as being similarly effective in the clinical analyses; and owing to the large volumes of data available for patients with lung cancer, • the methods employed in the review do not always match the methods stated in the original protocol
NIHR, 2011:	1. Fragestellung

Clinical and cost effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. Health, Technology Assessment [32]

To evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line **chemotherapy** currently licensed in Europe and recommended by NICE, for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC).

2. Methodik

Population:

Chemotherapy-naive adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC

Intervention:

Any first-line chemotherapy treatment currently licensed in Europe and approved by NICE including:

- PLAT-based chemotherapy (CARB or CIS) in combination with DOC, GEM, PAX or VNB
- PEM + CIS
- Single-agent therapy – GEF

Komparator:

Any first-line chemotherapy treatment currently licensed in Europe and approved by NICE for the first-line treatment of patients with locally advanced and metastatic NSCLC

Endpunkt:

OS, PFS, TTP, ORR, AE, HRQoL

Methode:

Systematic review and meta-analysis of RCTs and systematic reviews

Suchzeitraum: 2000-2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten

(Gesamt): 23 RCTs (n=11.428)

3. Ergebnisdarstellung

Non-small cell lung cancer patients with squamous disease (18 RCTs, 7.382 patients):

Overall survival: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum
- Gemcitabine plus platinum compared with docetaxel plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with docetaxel plus platinum
- Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum

PFS: statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Vinorelbine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum (1 RCT, 140 patients): statistically significant suggesting an advantage for VNB + CIS (HR = 1.52; 95% CI 1.06 to 2.17)

kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with vinorelbine plus platinum
- Gemcitabine plus platinum compared with paclitaxel plus platinum
- Gemcitabine plus platinum compared with docetaxel plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with docetaxel plus platinum

Population 2: non-small cell lung cancer patients with non-squamous disease (20 RCTs, 9553 patients).

Overall survival: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Paclitaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Docetaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum

PFS: kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Gemcitabine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Vinorelbine plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Paclitaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum
- Docetaxel plus platinum compared with pemetrexed plus platinum

Epidermal growth factor receptor mutation-positive population.

Overall survival: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen:

- Paclitaxel plus platinum compared with gefitinib
- Docetaxel plus platinum compared with gefitinib
- Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum

PFS: statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Paclitaxel plus platinum compared with gefitinib (2 RCTs, 491 patients) (HR = 0.38; 95% CI 0.24 to 0.60, I²=78,8%)
- Docetaxel plus platinum compared with gefitinib (1 RCT, HR = 0.49; 95% CI 0.33 to 0.73)

kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:

- Paclitaxel plus platinum compared with docetaxel plus platinum

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Overall, the quality of the included RCTs was poorer than expected – there were few trials with fully reported methods and the definitions of the health outcomes used often differed between trials. In addition, it is generally agreed that RCTs typically include patients who are generally fitter and younger than patients receiving treatment in routine clinical practice and that outcomes from RCTs are not always of the same magnitude as those gained from routine care. Caution is therefore required when interpreting and comparing the results of these trials, in particular the results generated through meta-analysis and mixed-treatment comparison.

The evidence related to outcomes for patients with squamous disease demonstrates that there are no statistically significant differences in OS between any of the four third-generation chemotherapy treatments (DOC + PLAT, GEM + PLAT, PAX + PLAT or VNB + PLAT). However, both the direct

	<p>and indirect evidence suggest a potential advantage in terms of OS for GEM + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 1.08; 95% CI 0.98 to 1.20) and for DOC + PLAT (direct meta-analysis 1, HR = 0.89; 95% CI 0.78 to 1.00; mixedtreatment comparison 1, HR = 0.92; 95% CI 0.81 to 1.03) compared with VNB + PLAT, although this advantage is not statistically significant. Analyses of 1- and 2-year survival support this conclusion.</p>
<p>Ouyang PY et al., 2013: Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis [57]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Controversy continues regarding the role of the addition of EGFR-TKIs in patients receiving chemotherapy. Therefore, we conducted this meta-analysis to comprehensively estimate the treatment effect of the combined regimen on PFS and overall survival (OS) based on characteristics of patients.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: chemotherapy-naïve patients with advanced NSCLC</p> <p>Intervention: Chemotherapy, first-line treatment</p> <p>Komparator: EGFR-TKI monotherapy or the combined regimen of EGFR-TKI and chemotherapy</p> <p>Endpunkte: PFS, OS</p> <p>Suchzeitraum: Nur: prospective randomized controlled trials (phase II or III)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (4585)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: examined the randomization procedure, estimation of sample size, blinding, loss to follow-up, dropout and if the intention-to-treat analysis</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Chi-square test and I² statistic Publication bias: Begg's test and Egger's test</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Table 1. Baseline characteristics of the included trials in the meta-analysis.

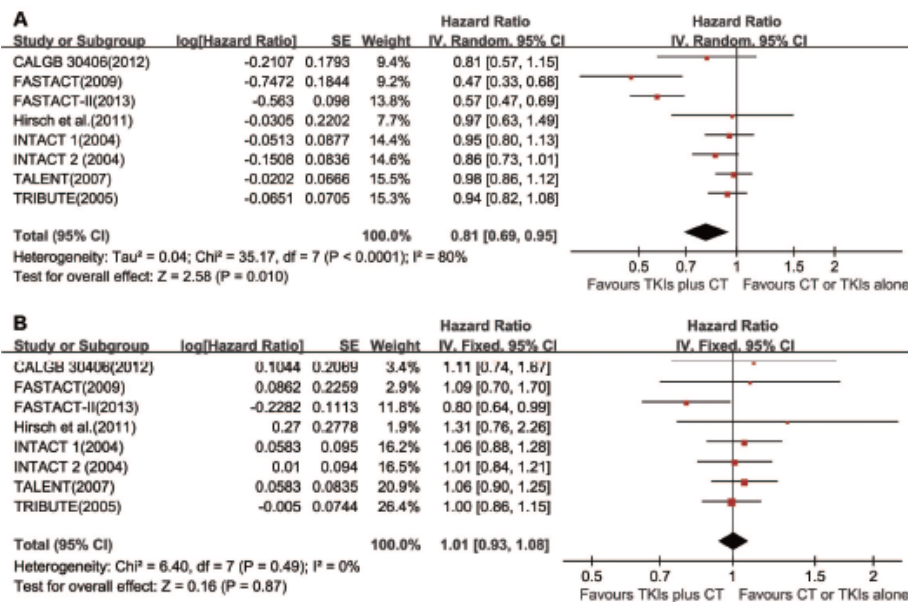
Trials(year)	TKIs	chemotherapy (dose*cycles)	Patients analyzed	Median age (range)	Female	Race (% Asian)	Never flight smoker	EGFR mutation positive
FASTACT(2009) [13]	E ¹	DDP(75 mg/m ² /d1)VCBP(AUC=5,d1)+GBM1250/mg/m ² ,d1,8,q4w*6	76vs78	57.5(33-79) vs57.0(27-79)	22vs24	93vs95	24vs28	2vs5
FASTACT-II (2013) [14]	E ¹	DDP(75 mg/m ² /d1)VCBP(AUC=5,d1)+GBM1250/mg/m ² ,d1,8,q4w*6	226vs225	59.0(31-96)vs57.3(37-88)	94vs85	100vs100	112vs107	49vs48
INTACT 1(2004) [7] [17]	G ²	DDP(80 mg/m ² /d1)+GEM(1250 mg/m ² /d1,8),q3w*6	365vs363	59(34-83)vs61(33-81)	85vs101	1.6vs0.8	NA	23vs9 ^a
INTACT 2(2004) [8] [17]	G ²	CBPAUC = 6hTAX(22.5 mg/m ²),q3w*6	345vs345	61(27-86)vs63(31-85)	146vs133	NA	NA	NA
TALENT(2007) [9]	E	DDP(80 mg/m ² /d1)+GEM(1250 mg/m ² /d1,8),q3w*6	580vs579	61(26-82)vs60(28-84)	125vs142	3vs4	8vs10	NA
TRIBUTE(2005) [10] [18]	E	CBPAUC = 6hTAX(200 mg/m ²),q3w*6	539vs540	63(24-84)vs63(26-84)	217vs207	3.9vs2.4	72vs44	15vs14
CALGB30406(2012) [12]	E	CBPAUC = 6hTAX(200 mg/m ²),q3w*6	100vs81	60(34-81)vs63(32-78)	58vs49	8vs6	100vs81	33vs33
Hirsch et al.2011 [11]	E	CBPAUC = 6hTAX(200 mg/m ²),q3w*4	71vs72	NA	31vs44	6vs12	NA	6vs9

Note: TKIs = tyrosine kinase inhibitors, PS = performance status, E = erlotinib, G = gefitinib, DDP = cisplatin, CBP = carboplatin, AUC = area under the curve, GEM = gemcitabine, q4w = every four weeks, vs = the combined regimen versus chemotherapy or TKIs monotherapy, NA = not available, TAX = paclitaxel.
¹Sequential administration of erlotinib following gemotabineplatinum chemotherapy, rather than concurrent administration as the other trials.
²Only included patients treated with gefitinib 250 mg/d.
^aData from trials INTACT 1 and 2 together.
doi:10.1371/journal.pone.0079000.t001

Unselected Patients (4 Studien)

- **PFS:** Significant PFS benefit was observed from the combined regimen of TKIs and chemotherapy (HR= 0.81, 95% CI 0.69–0.95, P = 0.01; Figure 2a) based on random-effects model, due to significant heterogeneity (Chi2 = 35.17, P<0.001; I² = 80%).
- **OS:** no evidence of improvement in OS with the combined regimen (HR= 1.01, 95% CI 0.93–1.08, P = 0.87, fixed-effects model)

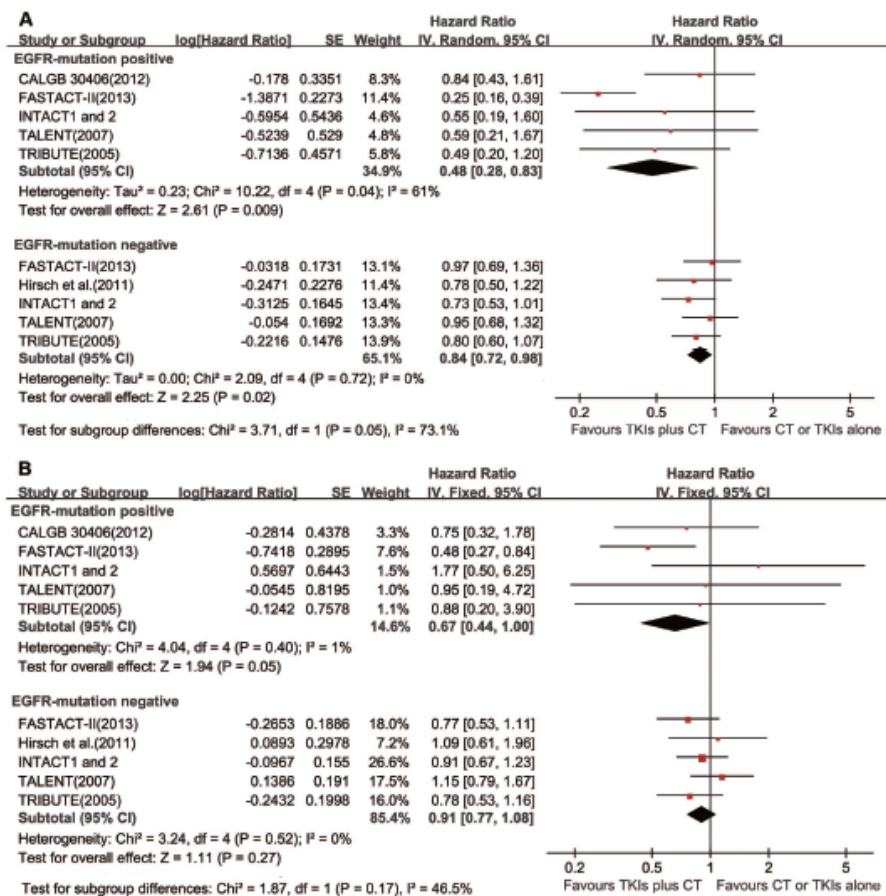
Figure 2. Forest plots in unselected patients. Figure 2. Forest plots in unselected patients.



Selected Patients by EGFR-Mutation Status (4 Studien)

- **PFS:** combined regimen was superior over chemotherapy or TKIs monotherapy with a significant improvement in PFS (HR= 0.48, 95% CI 0.28–0.83, P = 0.009); combined regimen also showed significant PFS benefit in the EGFR-mutation negative cohort, compared with chemotherapy or TKIs monotherapy (HR =0.84, 95% CI 0.72–0.98, p= 0.02)
- **OS:** combined regimen marginally enhanced OS of EGFR-mutation positive patients (HR =0.67, 95% CI 0.44–1.00, P = 0.05), but not

EGFR-mutation negative patients (HR =0.91, 95% CI 0.77–1.08, p= 0.27)



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, on the basis of this meta-analysis, combination of EGFR-TKIs and chemotherapy leads to PFS benefit as first-line treatment for advanced NSCLC, regardless of EGFR-mutation status, but has no demonstrable impact on OS. And there is a larger magnitude of PFS benefit for Asian patients, with sequential administration of EGFR-TKIs and chemotherapy. EGFR-mutation status is still a predictive biomarker of benefit with the combined regimen, for a larger magnitude of improvement in EGFR-mutation positive patients. This strategy deserved to be considered in the future although it is not approved for advanced NSCLC at the moment.

Pan G et al., 2013:

Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted

1. Fragestellung

This study aims to assess the efficacy and safety of doublet targeted agents based on erlotinib in patients with advanced NSCLC.

2. Methodik

Population:

Adult patients with advanced NSCLC

Intervention:

agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis [58]

doublets (erlotinib plus another targeted drugs)

Komparator:

erlotinib

Endpunkte:

OS, ORR, DCR (disease control rate), side effects

Suchzeitraum:

Bis 11/2012, nur RCTs

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

5 (2100 Patienten)

Qualitätsbewertung der Studien:

k.A.

Heterogenitätsuntersuchungen:

I²

3. Ergebnisdarstellung

mean age 63; 1,224 men and 876 women; 118 stage IIIB and 1,180 stage IV; 441 squamous cell cancers, 1,287 adenocarcinomas, and 372 other pathological types

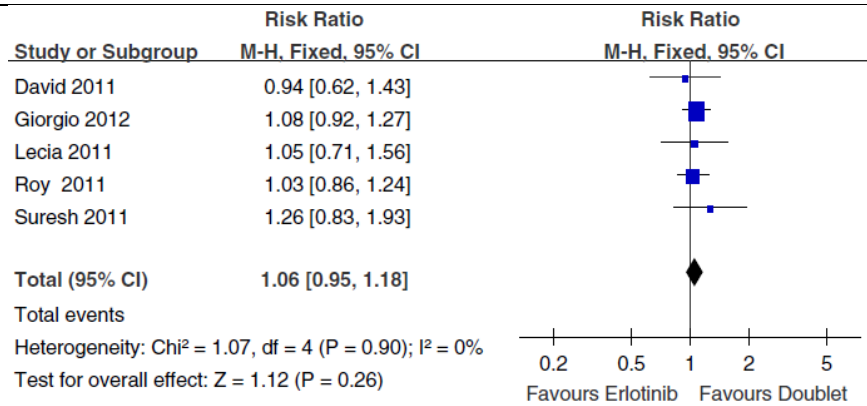
Table 1 Main characteristics of the five studies included in the meta-analysis

	No. of male/ female	Median age (years)	ECOG PS score	Stage IIIB/IV	Histology type SCC, AC	Smoking history (Y/N)	No. of prior chemotherapy regimens	Treatment schedule	Objective response rate	Disease control rate	1-year over survival rate
David 2011	166 88/78	65	48 (0) 90 (1) 23 (2) 5 (unknown)	ND	SCC 50 Others 116	139/27	101 (1) 65 (2)	Erlotinib (150 mg daily) + sorafenib (400 mg twice daily) vs erlotinib + placebo	9/111	60/111	40/111
Giorgio 2012	960 581/379	61	359 (0) 598 (1)	74/886	SCC 270 AC 506 Others 184	774/186	680 (1) 269 (2) 11 (≥3)	Erlotinib (150 mg daily) + sunitinib (37.5 mg daily) vs erlotinib + placebo	51/480 3/480	206/480 68/480	192/480 178/480
Lecia 2011	167 100/67	63	40 (0) 126 (1) 1 (unknown)	19/148	SCC 50 AC 101 Others 16	132/35	101 (1) 66 (>1)	Erlotinib (150 mg daily) + tivantinib (360 mg twice daily) vs erlotinib + placebo	8/84 6/83	22/84 17/83	32/84 30/83
Roy 2011	636 341/295	65	250 (0) 342 (1) 43 (2)	ND	SCC 28 AC 477 Others 131	569/67	ND	Erlotinib (150 mg daily) + bevacizumab (15 mg/kg iv) vs erlotinib + placebo	38/219 19/317	136/319 104/317	134/319 129/317
Suresh 2011	171 114/57	62	ND	25/146	SCC 43 AC 87 Others 41	149/22	126 (1) 45 (2)	Erlotinib (150 mg/day, daily) + R1507 (9 mg/kg/wk or 16 mg/kg every 3 weeks iv) vs erlotinib + placebo	9/114 5/57	60/114 28/57	48/114 19/57

Effects: fixed effect models

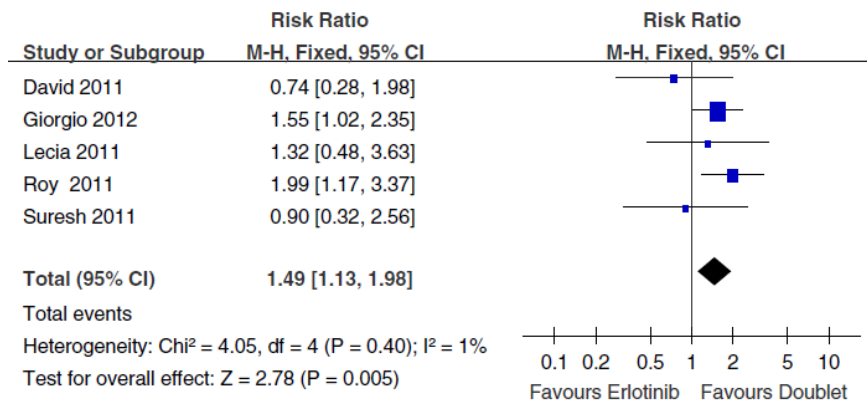
OS

One-year OS did not significantly improve with doublets compared with single erlotinib (HR 1.06, 95 % CI 0.95–1.18, p=0.26; fixed effect model)



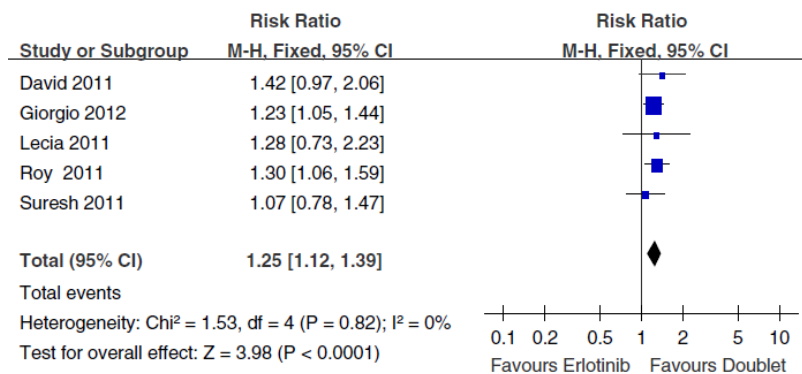
ORR

ORR were significantly superior with doublets (HR 1.49, 95%CI 1.13–1.98, p<0.05;



DCR (disease control rate)

and HR 1.25, 95%CI 1.12–1.39, p<0.05)



Side effects/ AEs

All grades of the most frequent side effects such as rash, anemia, diarrhea, anorexia, and fatigue were similar for two groups (HR 1.25, 95 % CI 0.99–1.58; 0.98, 95 % CI 0.78–1.24; 1.43, 95%CI 0.97–2.11; 1.18, 95%CI 0.84–1.65; 1.23, 95 % CI 0.86–1.77, respectively; random effect model). The grade ≥3 toxicity was not significantly different (HR 1.40, 95 % CI 0.97–2.01; random effect model). Some adverse events (e.g., alopecia, dyspnea, dry skin, hypertension, bleeding complications, stomatitis, interstitial lung disease, and thrombocytopenia) could not be analyzed precisely due to their low incidence.

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results of this systematic review suggest that patients with advanced NSCLC might benefit from doublet-targeted therapy based on erlotinib compared to erlotinib alone. However, an individual patient data systematic review and meta-analysis are needed to give us a more reliable assessment of the size of benefits and to explore whether doublet therapy may be more or less effective for particular types of patients.</p>
<p>Perez-Moreno MA et al., 2014:</p> <p>Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer [59]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to evaluate the efficacy and safety of pemetrexed therapy in adult patients with advanced stage NSCLC.</p> <p>And the specific objectives were to evaluate the efficacy of pemetrexed in NSCLC in each of the approved indications (first-line induction, maintenance and second-line), according to histology (squamous/epidermoid adenocarcinoma or large cell) and to assess safety according to concomitant therapy administered.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>NSCLC, Population: age 18 years or older patients</p> <p>Intervention:</p> <p><i>pemetrexed</i></p> <p>Komparator:</p> <p><i>Other available therapies</i></p> <p>Endpunkte:</p> <p>Nicht vorab spezifiziert</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>04/ 2004 is 04/ 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>5 (3541), nur RCTs</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>specific assessment scales, Critical Appraisal Skills Program (CASP) adapted for CASP Spain</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Eingeschlossene RCTs in Metaanalyse: nur first line, Studienqualität moderate bis high</p> <p>In first-line induction, treatment with pemetrexed associated with a platinum was similar in terms of efficacy to other alternative chemotherapy regimens, except in patients with non-squamous histology, in whom</p>

survival was higher in the experimental group. In maintenance treatment, greater efficacy was seen with pemetrexed in patients with nonsquamous histology. In second-line treatment, there were no significant differences in terms of efficacy and safety for pemetrexed treatment versus other chemotherapy options. The most frequent adverse reactions were: hematological, gastrointestinal and neurological. All were significantly less frequent with pemetrexed versus other alternative therapies, except for liver toxicity.

Table 5 Efficacy results of PMX in NSCLC

Study	Study objective	Efficacy variables									
Scagliotti et al. [13]	First-line therapy: induction	OS (months)			PSF (months)			Rate response (%)			
		Overall population	CP	CG	<i>p</i>	CP	CG	<i>p</i>	CP	CG	<i>p</i>
		Non-squamous	10.3	10.3		9.4	10.8	0.05	30.6	28.2	<0.001
		Adenocarcinoma	11.8	10.4	0.005	5.3	4.7				
		Large cell	12.6	10.9	0.03						
Gronberg et al. [15]	Overall population	OS (months)			Time to progression (months)		Rate response				
		CP	CG	<i>p</i>	CbP	CbD	CbP	CbD			
		7.3	7.0	0.63	6	4.1	2.8	0			
Socinski et al. [16]	Non-squamous	OS (months)			Time to progression (months)		Rate response				
		CbP	CbD	<i>p</i>	CbP	CbD	CbP	CbD			
Rodrigues-Pereira et al. [17]	Pemetrexed/Cb	OS (months)			Docetaxel/Cb			p HR			
		PFS (months)	5.8	5.5	5.4	6.0	5.4	0.801	0.643		
		DoR (months)	5.5	5.5	0.643	5.4	5.4	0.643	0.643		
		SWT 3-4	3.2	3.2	<0.001	0.7	0.7	<0.001	<0.001		
		SWT 4	12.2	12.2	<0.001	2	2	<0.001	<0.001		
		SWT clinica	3.6	3.6	<0.001	1.3	1.3	<0.001	<0.001		
		HR (OS) favours experimental group = 0.88 [0.81-1.08]									

Table 6 Maintenance

Study	Study objective	Efficacy variables									
Chaleaux et al. [18]	First-line therapy: maintenance	OS (months)			PSF (months)			Rate response (%)			
		PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	
		Overall population	13.4	10.6	0.012	4.0	2.0	<0.0001	52	33	<0.0001
		Non-squamous	15.5	10.3	0.02	4.4	1.8	<0.0001	58	33	<0.0001
		Adenocarcinoma	16.8	11.5	0.026	4.6	2.7	<0.0001	61	33	<0.0001
		Large cell	8.4	7.9	0.964	4.5	1.5	0.125	46	33	0.67
Belani et al. [19]	Overall quality of life	Pemetrexed			Placebo			pHR			
		Interference with daily life	6.51	6.51	0.512	3.98	3.98	0.512	0.512		
		Exitus (%)	79	74	>0.01	4.1	2.6	<0.001	0	0	NE
Paz-Ares et al. [20]	PMX	PFS (months)			Rate response (%)*						
		PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	PMX	Placebo	<i>p</i>	
		79	74	>0.01	4.1	2.6	<0.001	Complete response (%)	0	0	NE
		Partial response (%)	3	0.6	0.18	Stable disease (%)	69	59	0.039		
		Disease control (%) [#]	72	60	0.00	Progression disease (%)	28	39	0.015		
Hanna et al. [21]	Second line therapy	Pemetrexed			Docetaxel			<i>p</i>			
		I-FS median (months)	2.9	2.9	0.759	2.9	2.9	0.759			
		OS median (months)	8.3	8.3	7.9	7.9	7.9				
		Time to progression (months)	3.4	3.4	0.721	3.5	3.5	0.721			
DoR (months)	4.6	4.6	0.427	5.3	5.3	0.427					

Cb carboplatin, CP cisplatin/pemetrexed, CG cisplatin/gemcitabine, CbP carboplatin/pemetrexed, CbG carboplatin/gemcitabine, CbD carboplatin/docetaxel, PMX pemetrexed, DoR response duration, QoL quality of life, OS Overall survival, PFS survival progression free, pHRp Hazard ratio, R response, SWT survival without toxicity

* Patients with Complete response + Partial response + stable disease

[#] Disease control (6 weeks)

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Due to the high degree of uncertainty as to its efficacy in certain subgroups of patients, including conflicting data; to its recent incorporation, and therefore lack of safety data in the medium and long term, and the high budgetary impact of its incorporation into health systems, it seems reasonable to optimize its use, identifying those patients who may benefit most.

Petrelli et al., 2012:

Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials [60]

1. Fragestellung

To evaluate the benefit of **EGFR TKIs** in EGFR-mutated NSCLCs. Eligible studies included published randomized controlled trials in which erlotinib or gefitinib (alone or with chemotherapy) were compared with standard therapy

2. Methodik

Population:

Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC und EGFR-Mutation, die entweder in der Erstlinie oder in späteren Behandlungslinien mit Erlotinib oder Gefitinib behandelt wurden

Intervention:

TKIs (allein oder + Chemotherapie)

Komparator:

Chemotherapie ohne TKI

Endpunkt:

OS, PFS, ORR

Methode:

systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum:

bis 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

13 (n= 10 433)

3. Ergebnisdarstellung

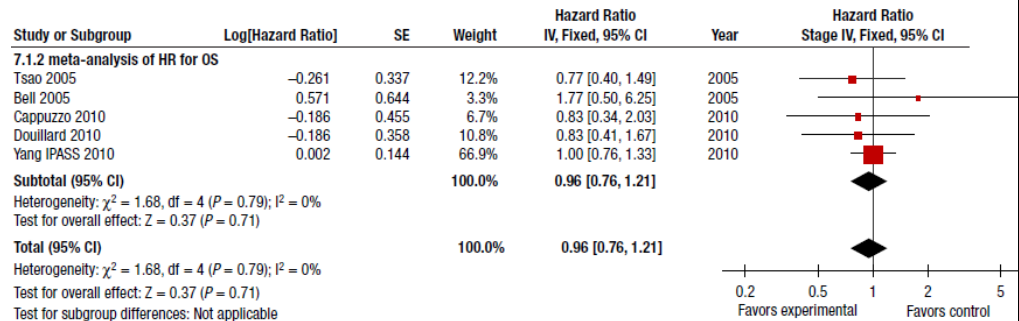
8 first line trials

Table 1 Characteristics of the 11 Randomized Trials Included in the Metanalysis

Study author-year (ref.)	Trial N° enrolled pts PS 0-1/median age	ADK Histology (%)	Treatment arms	Crossover to TKI (%)	EGFR mut screened pts	tot. EGFR mut. pts exp + control arms N° (%)	% EGFR mut. 19-21	Response rate % exp/control RR (p)	PFS mo (exp/control) HR (p)	OS mo (exp/control) HR (p)
Mok TS-2009 (19) Yang CH-2010 (28)	IPASS 1217 90%/57	96.3%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 5-6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA	39.5%	437	261 (59.7%)	96.1%	71.2%/47.3% RR 1.51 (p<0.001)	9.5/6.3 HR 0.48 (p<0.001)	mo N.A. HR 1.002 (p=0.990)
Maemondo M-2010 (22)	228 98.7%/63	93.4%	A: Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA	94.6%	228 (all enrolled pts)	228 (100%)	93.8%	73.7%/30.7% RR 2.4 (p<0.001)	10.8/5.4 HR 0.3 (p<0.001)	30.5/23.6 HR N.A. (p=0.31)
Douillard JY-2010 (23)	INTEREST 1486 88.4%/60.5	56.6%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 75 mg/m ² BSA (2 nd line)	37%	297	44 (15%)	86%	42.1%/21.1% RR 2 (p=0.04)	7/4.1 HR 0.16 (p=0.001)	14.2/16.6 HR 0.83 (p=0.58)
Mitsudomi T-2010 (24)	WJTOG3405 172 100%/64	83.5%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m ² BSA- CCDP 80 mg/m ² BSA	59.3%	172 (all enrolled pts)	172 (100%)	100%	62.1%/32.2% RR 1.93 (n=117 with measurable disease) (p<0.0001)	9.2/6.3 HR 0.489 (p<0.0001)	N.A.
Cappuzzo F-2010 (25)	SATURN 889 100%/60	45.3%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	67%	518	58 (11.1%)	84.4%	N.A.	mo N.A. HR 0.10 (p<0.0001)	mo N.A. HR 0.83 (p=0.6810)
Tsao MS-2005 (26)	BR.21 731 66%/61	50%	A: Erlotinib 150 mg/day B: Placebo	7.4%	177	40 (22.6%)	80%	N.A.	N.A.	mo N.A. HR 0.77 (p=0.54)
Bell DW-2005 (27)	INTACT 1 INTACT 2 2130 90%/60.6	52.3%	A: CDDP 80 mg/m ² BSA + GEM 1250 mg/m ² BSA +/- Gefitinib 250 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA +/- Gefitinib 500 mg/day	N.A.	312	32 (10%)	87.5%	72%/40% RR 1.81 (p=0.3)	6.7/4.5 HR 0.4 (p=N.A.)	mo N.A. HR 1.77 (p=N.A.)
Zhou C-2010 (29)	OPTIMAL 165 N.A./N.A.	87%	A: CBDCA AUC 5-GEM 1000 mg/m ² BSA B: Erlotinib 150 mg/day	N.A.	165 (all enrolled pts)	165 (100%)	91%	83%/36% RR 2.3 (p 0.0000)	13.1/4.6 HR 0.16 (p<0.0001)	N.A.
Kris MG-2009 (31)	ISEL 1692 66.5%/61.8	45%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Placebo (pretreated)	3%	215	26 (12%)	82%	37.5%/0% RR N.A.	10.8/3.8 HR N.A.	N.A.
Martuyama R-2008 (46) Kris MG-2009 (31)	V 15-32 490 95.7%/56% <64y	77.7%	A: Gefitinib 250 mg/day B: Docetaxel 60 mg/m ² BSA (2 nd line)	53%	57	31 (54.4%)	96%	66.7%/45.4% RR N.A.	7.5/9.0 HR N.A.	N.A.
Eberhard DA-2005 (33)	TRIBUTE 1079 99.9%/62.6	61%	A: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA + Erlotinib 150 mg/day B: CBDCA AUC 6 + Paclitaxel 200 mg/m ² BSA + Placebo	N.A.	228	29 (12.7%)	86.2%	53%/21% RR 2.5 (p=0.13)	N.A.	mo N.A. HR N.A. (p=0.96)
Rosell R (45)	EURTAC 174/ 86%/ 66	N.A.	A: erlotinib 150 mg/day B: cisplatinium-based doublets	N.A.	1,227	174 (14.1%)	100%	58%/15% RR 3.89 (p=N.A.)	5.2/9.7 HR 0.37 (p<0.0001)	NA for updated analysis

Response rate (7 trials, 994 patients, 3 trials erlotinib, 4 trials gefitinib): statistically significant difference in favor of EGFR TKI (RR, 2.09 [1.82, 2.39]; p=0.04; fixed-effects model)

OS: Forrest Plot for Hazard Ratio



4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, NSCLCs harboring EGFR mutations derive greater benefit from erlotinib or gefitinib than from chemotherapy, either in first-line or subsequent lines of therapy. These agents double the chance of an objective response and reduce the risk of progression by about 70 % but do not increase OS.

5. Hinweise durch FB Med

- Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien.
- Daten zu OS und PFS liegen für first und second line nicht getrennt vor.

Petrelli F et al., 2013:

Platinum re-challenge in patients with advanced NSCLC: A pooled analysis [61]

1. Fragestellung

This systematic analysis is the first review aiming to assess the clinical efficacy of platinum-doublet re-challenge, by using data pooled from clinical studies that enrolled patients with relapsed NSCLC after the first-line (platinum-based) failure.

2. Methodik

Population:

patients with advanced NSCLC

Intervention:

second-line, platinum-based doublets, containing PEM or TAX agents

Endpunkte:

OS or PFS and RR

Studiendesign:

prospective clinical trials, minimum of 10 patients

Suchzeitraum:

between 1998 and 2012

Ausschlusskriterien:

Studies published in a language other than English or that included less than 90% of patients pre-treated with platinum-based first-line doublets were excluded.

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

11 (n = 607)

3. Ergebnisdarstellung

Therapielinie:

Zweitlinie: (n = 364), Drittlinie oder mehr: n = 243 (40 %)

Studiendesign: 5 phase II trials, 3 prospective series, 1 prospective study, 2 retrospective analysis

Therapieschemen: Carboplatin/PEM, Carboplatin/Gemcitabin oder PEM, platinbasiert/PEM, Cisplatin/DOC, Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Paclitaxel

Time to progression (1st line):

0,8 – 13,7 month or 21,9 % -78,8 % > 6 month

Zweitlinientherapie-Studien - Ergebnisdarstellung

Response Rate (range) 15 – 40 %

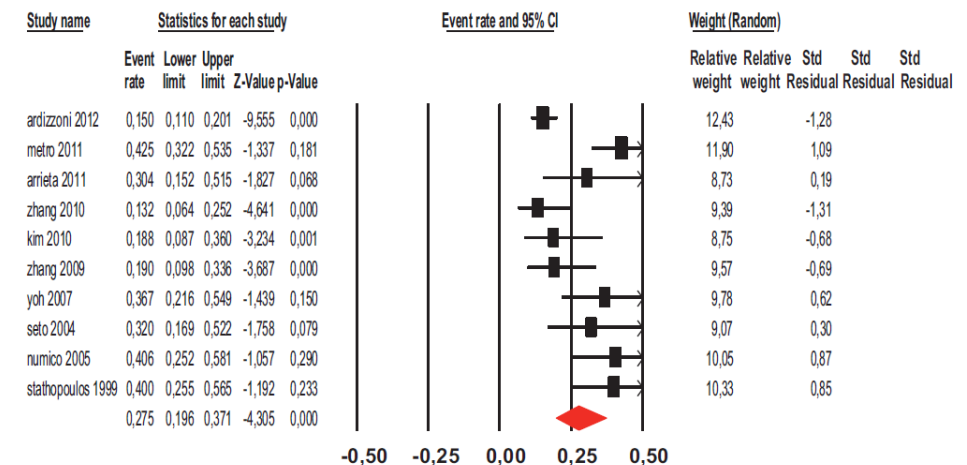
PFS (range): 3,2 – 6,4 month

OS (range): 8,5 – 12,5 month

Ergebnisdarstellung (**gesamt**):

ORR

with platinum-combinations was 27,5 %, with 22 % in (in all histologies) for patients treated with PEM-based doublets (range: 13,4 % – 34,1 %) and 37,8 % (range: 29,7 % – 46,7 %) for TAX-based doublets (p < 0,0001).



	<p>PFS</p> <p><u>overall median PFS</u> and survival time following second-line therapy were 3,9 (range 2,3 – 6,43) and 8,7 (range 8 – 17,4) months with weighted median <u>PFS/OS</u> of 3,9/8,7 months for PEM- and 5,3/8,5 months for TAXs-doublets (p < 0,0001 for PFS).</p> <p>Sensitivity testing:</p> <p>The median weighted PFS and OS were 3.9 and 8.7 for second-line trials and 5.8 and 10 months for trials that included patients treated both as second-line and beyond.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>With the limitations of small and not randomised trials included, this pooled analysis shows that NSCLC patients who relapsed after a first-line platinum-based chemotherapy obtain a tumour response of 27% from a platinum rechallenge containing PEM or TAXs. Response rate and median PFS appear better with TAXs-than with PEM-doublets.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • no quality assessment of studies • using a random-effect model, heterogeneity not further mentioned • inclusion criteria for study design do not match with included studies • only two thirds had adenocarcinoma • no significant publication bias detected
<p>Pilotto S et al., 2014:</p> <p>Predictors of outcome for patients with lung adenocarcinoma carrying the epidermal growth factor receptor mutation receiving 1st-line tyrosine kinase inhibitors: Sensitivity and meta-regression analysis of randomized trials [62]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a sensitivity and meta-regression analysis, cumulating all randomized trials exploring the benefit of afatinib, erlotinib and gefitinib <i>versus</i> chemotherapy in advanced EGFR mutant NSCLC, to investigate the potential role of additional clinico-pathological predictors of TKIs efficacy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced EGFR mutant NSCLC</p> <p>Intervention: afatinib, erlotinib , gefitinib</p> <p>Komparator: chemotherapy</p> <p>Endpunkte: PFS, OS, ORR</p> <p>Suchzeitraum: bis 06/2013</p>

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

7 (1075)

Qualitätsbewertung der Studien:

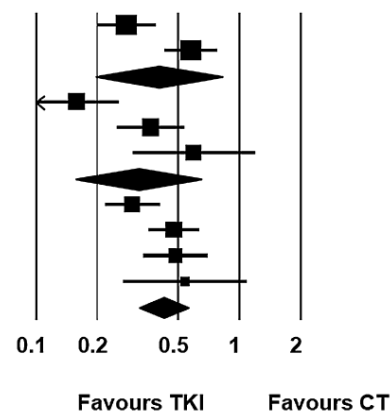
Heterogenitätsuntersuchungen:

Durchgeführt (I²)

3. Ergebnisdarstellung

PFS 9 RCT (1790patients)

<i>Wu et al ASCO 2013</i>	0.280	0.201	0.391
<i>Sequist et al JCO 2013</i>	0.580	0.431	0.781
Afatinib	0.405	0.198	0.826
<i>Zhou et al LO 2011</i>	0.160	0.099	0.258
<i>Rosell et al LO 2012</i>	0.370	0.252	0.544
<i>Gridelli et al JCO 2012</i>	0.600	0.300	1.200
Erlotinib	0.319	0.158	0.645
<i>Maemondo et al NEJM 2010</i>	0.300	0.220	0.410
<i>Mok et al NEJM 2009</i>	0.480	0.360	0.640
<i>Mitsudomi et al LO 2009</i>	0.489	0.338	0.707
<i>Han et al JCO 2012</i>	0.544	0.269	1.100
Gefitinib	0.425	0.322	0.561



ORR 9 RCT (1733 patients)

Overall response rate, risk ratio and interaction test (Cochrane-Q and p value) according to ethnicity (Asian versus Caucasian versus mixed), trial design (prospective versus retrospective) and drug (gefitinib versus erlotinib versus afatinib).

Subgroups	ORR (%) [95% CI]		RR (95% CI) p value	Interaction [Cochrane-Q] p value	
	TKI	CT			
Ethnicity	Asian	71.2 [66.7–74.7]	34.1 [30.1–38.2]	2.13 (1.69–2.37) <0.0001	[6.129] 0.044
	Caucasian	58.1 [47.7–68.5]	14.9 [7.4–22.4]	3.89 (2.28–6.27) <0.0001	
	Mixed	54.8 [48.6–60.9]	22.4 [15.3–29.4]	2.41 (1.72–3.37) <0.0001	
Trial Design	Prospective	65.1 [61.8–68.4]	25.8 [22.2–29.4]	2.50 (2.16–2.90) <0.0001	[13.633] <0.0001
	Retrospective	69.6 [62.9–76.4]	43.2 [35.7–50.8]	1.57 (1.29–1.92) <0.0001	
Drug	Gefitinib	71.5 [66.6–76.3]	38.0 [32.7–43.3]	1.81 (1.54–2.11) <0.0001	[9.924] 0.007
	Erlotinib	67.0 [60.3–73.7]	24.1 [17.8–30.4]	2.58 (1.98–3.37) <0.0001	
	Afatinib	68.1 [63.7–72.5]	22.8 [17.4–28.1]	2.70 (2.11–3.45) <0.0001	

ORR, overall response rate; CI, confidence intervals; TKI, tyrosine kinase inhibitors; CT, chemotherapy; RR, relative risk.

OS 7 (1075patients)

No statistically significant differences in OS were observed (HR 1.03, 95% CI 0.86–1.23, $p = 0.72$).

Meta-regression

None of the putative predictors of outcome as continuous variables, Asian ethnicity (Z-value = -1.13; $p = 0.25$), female gender (Z-value = 1.59; $p = 0.11$), never-smoking status (Z-value = 1.54; $p = 0.12$), and exon-19 EGFR

	<p>mutation (Z-value = 1.15; $p = 0.87$) significantly affected PFS at the meta-regression analysis (Supplementary Fig. II). Conversely, Asian ethnicity (Z-value = -2.23; $p = 0.01$), female gender (Z-value = -2.84; $p = 0.044$) and non-smoking status (Z-value = -3.23; $p = 0.0012$) significantly correlates with response with the exception of the exon-19 deletion (Z-value = 0.66; $p = 0.50$)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>With regard to progression-free survival (PFS), a significant interaction according to ethnicity (Asian <i>versus</i> Caucasian <i>versus</i> mixed) and to trial design (retrospective <i>versus</i> prospective EGFR analysis), was found; a trend toward significance with regard to type of drug (gefitinib <i>versus</i> erlotinib <i>versus</i> afatinib) was determined. No statistically significant differences in survival were observed. With regard to response, a significant interaction according to ethnicity, trial design and type of drug, was found.</p>
<p>Qi WX et al., 2012:</p> <p>Erlotinib and pemetrexed as maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and indirect comparison [65]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Two new agents have recently been licensed as maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) by the US Food and Drug Administration. This paper aims to systematically review the evidence from all available clinical trials of erlotinib and pemetrexed as maintenance therapy for advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>advanced NSCLC</p> <p>Intervention:</p> <p>erlotinib or pemetrexed</p> <p>Komparator:</p> <p>placebo or observation</p> <p>Endpunkte:</p> <p>Nicht vorab spezifiziert</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>1980 bis 03/2011</p> <p>Nur prospective RCTs</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>5 (Gesamtzahl: k.A.)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Jadad scale</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>I^2</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Table 1. Characteristics of the five trials in the meta-analysis.

Study/Year	Recruiting time	Initial therapy prior to maintenance	Maintenance therapy	Patients (n)	Patients ethnicity		Median age, y	Male sex, %	Median OS, mo	Median PFS/TTP, mo	Jadad score
					Caucasian, n	Non-Caucasian, n					
Cappuzzo <i>et al.</i> , 2010 ²⁴ (SATURN)	2005–2008	Platinum based doublet chemotherapy for less than 6 cycles	Erlotinib 150 mg/d, po	438	370	68	60	73%	12	12.3 weeks	3
			placebo	451	376	75	60	75%	11	11.1 weeks	
Herbst <i>et al.</i> , 2005 ²⁵ (TRIBUTE)	2001–2002	CBP plus PTX for less than 6 cycles plus erlotinib 150 mg/d po	Erlotinib 150 mg/d, po	539	452	87	62.7	59.7%	10.6	5.1	3
			Placebo	540	482	57	62.6	61.6%	10.5	4.9	
Petrol <i>et al.</i> , 2010 ²⁶ (IFCT-GFPC 0502)	2006–2009	GEM plus DDP for four cycles	GEM 1250 mg/m ² d1,8, iv, q,3,w.	154	–	–	–	–	–	3.7	3
			Erlotinib 150 mg/d po	155	–	–	–	–	–	2.8	
Ciuleanu <i>et al.</i> , 2009 ²⁷	2005–2008	Platinum-based chemotherapy for four cycles	Observation	155	–	–	–	–	–	2.1	5
			Pemetrexed 500 mg/m ² d1, iv, q,3,w	441	279	162	60.6	73%	13.4	4.3	
Paz-Ares <i>et al.</i> , 2011 ²⁸ (PARAMOUNT)	2008–2010	Pemetrexed plus DDP for four cycles	Placebo	222	149	73	60.4	73%	10.6	2.6	3
			Pemetrexed 500 mg/m ² d1, iv, q,3,w. + BSC	359	339	20	61	56%	–	3.9	
			Placebo + BSC	180	171	9	62	62%	–	2.6	

AUC = area under the concentration/time curve; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTP = time-to progression; BSC = best support care; GEM = gemotabine; DDP = cisplatin; CBP = carboplatin; PTX = paclitaxel.

OS (3 Studien, n= 2278)

pooled erlotinib versus placebo and found a pooled HR of 0.90 (95% CI 0.83–0.98, p=0.02)

PFS

Pooled analysis favored the erlotinib group giving HR of 0.77 (95% CI 0.70–0.84, p<0.00001)

Indirect comparison

We did not observe a significant difference between erlotinib and pemetrexed in terms of OS (HR 0.88, 95% CI 0.71–1.08, p= 0.22) using placebo as a comparator. But the results of the indirect comparison of PFS data suggested that people taking pemetrexed were less likely to progress than those taking erlotinib (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.85, p<0.0001). Pemetrexed might therefore be superior to erlotinib in preventing progression in this patient population.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

There is evidence to suggest that maintenance treatment with erlotinib or pemetrexed has clinically relevant and statistically significant advantages over treatment with placebo or observation in patients with advanced NSCLC.

Qi WX et al., 2012:

Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review

1. Fragestellung

to perform a systematic review and meta-analysis of all randomized controlled trials that compared the efficacy of **doublet versus single third-generation cytotoxic agent** as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).

2. Methodik

Population:

elderly (older than 65 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer. First-line

Interventionen:

doublet cytotoxic agents

Komparator:

and meta-analysis [64]

single third-generation cytotoxic agent

Endpunkte:
OS, TTP, ORR, Toxicity

Methode:
systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum:
1980-2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):
10 (n= 2 510)

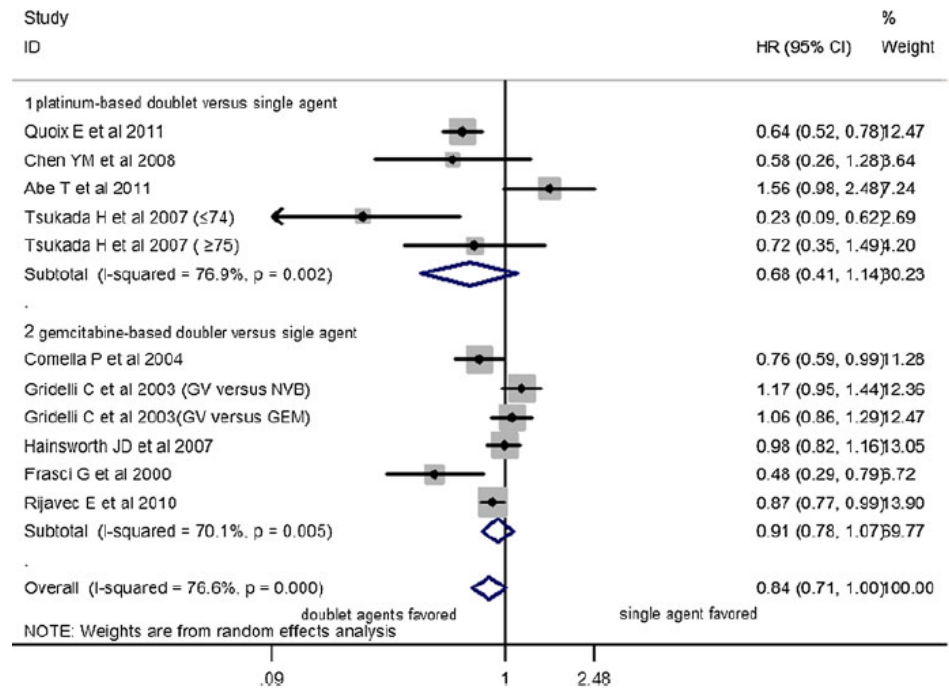
3. Ergebnisdarstellung

Table 1 Baseline characteristics of the eight trials comparing doublet with single agent for elderly patients with advanced NSCLC

References	Years	Patient age	Chemotherapy regimens	No. of patients	Median TTP (months)	Median PFS (months)	Median OS (months)	1-year SR (%)
Quoix et al. [18] (FCT-050)	2011	≥70	CBP AUC = 6 d1 + PTX 90 mg/m ² , d1,8,15 iv q.4.w. NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w. or GEM 1,150 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w.	225	NA	6.0	10.3	44.5
Chen et al. [19]	2008	≥70	NVB 22.5 mg/m ² iv, d1,8 + DDP 50 mg/m ² iv d1 q.3.w. NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w.	34	5.2	NA	11.3	47.2
Comella et al. [20]	2004	≥70 or poor performance status	GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² , d1,8 iv q.3.w. GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + PTX 80 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w. GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w. PTX 100 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	68	NA	NA	9.7	32%
Gridelli et al. [7] (MILES)	2003	≥70	GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w. GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w. GEM 1,000 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 25 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w. NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	232	19 weeks	NA	30 weeks	30
Hainsworth et al. [21]	2007	>65 or poor performance status	GEM 800 mg/m ² iv, d1,8,15 + TXT 30 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w. TXT 36 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	174	4.8	NA	5.5	26%
Frasci et al. [22]	2000	≥70	GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 + NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w. NVB 30 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	60	NA	NA	29 weeks	30%
Rijavec et al. [23]	2010	≥70	TXT 35 mg/m ² iv, d1,8,15 + GEM 800 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w. TXT 35 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	36	3.9	NA	7.2	NA
Kampanias et al. [24]	2010	≥70	TXT 30 mg/m ² iv, d1,8 + GEM 900 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w. GEM 1,200 mg/m ² iv, d1,8 q.3.w.	49	3.17	NA	15.9	NA
Tsukada et al. [25]	2007	≥70	TXT 20 mg/m ² iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w. TXT 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w.	63	NA	NA	NA	NA
Abe et al. [26]	2011	≥70	TXT 20 mg/m ² iv, d1,8,15 + DDP 25 mg/m ² iv, d1,8,15 q.4.w. TXT 60 mg/m ² iv, d1 q.3.w.	139	NA	NA	13.3	NA

CBP carboplatin, NVB vinorelbine, PTX paclitaxel, DDP docetaxel, PFS progression-free survival, TTP time to progression, OS overall survival, NA not available

Overall survival (9 trials): no statistically significant difference, HR of 0.84 (95% CI = 0.71–1.00, p = 0.053, I²=76.6%)



1-year survival (6 trials) statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.17, 95 % CI = 1.02–1.35, p = 0.03, I²=47.1%)

	<p>TTP (3 trials):</p> <p>statistically significant difference in favor of doublet therapy (HR = 0.76, 95 % CI = 0.60–0.96, p=0,022, I²=72.2%).</p> <p>ORR (10 trials):</p> <p>statistically significant difference in favor of doublet therapy (RR = 1.54, 95 % CI = 1.36–1.73, p = 0.0001, I²=0)</p> <p>Toxicity:</p> <p>More incidences of grade 3 or 4 anemia, thrombocytopenia, and neurotoxicity were observed with doublet therapy. With respect to the risk of grade 3 or 4 neutropenia and nonhematologic toxicities such as diarrhea, fatigue, nausea, and vomiting, equivalent frequencies were found between the two groups</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our meta-analysis showed that doublet therapy was superior to single-agent therapy as first-line treatment for elderly patients with advanced NSCLC in terms of OS, TTP, ORR, and 1-year SR, but more hematologic toxicities and neurotoxicity were observed with doublet therapy. Due to significant heterogeneity between randomized trials, we performed a subgroup analysis based on different chemotherapy regimens. Similar results were found in platinum-based doublet therapy, although the OS benefit with doublet therapy was not significant. Furthermore, gemcitabine-based doublet significantly increased ORR compared with single agent, but it did not translate into an increase in survival benefit.</p> <p>Platinum-based doublet therapy might be considered as first-line treatment for older patients to improve efficacy, but the optimal drug dosage and treatment schedule should be investigated in future prospective clinical trials. Gemcitabine-based doublet therapy could be considered for elderly patients who were not suitable for platinum-based chemotherapy due to its tendency to improve OS and 1-year SR.</p>
<p>Qi W-X et al., 2013</p> <p>Overall Survival Benefits for Combining Targeted Therapy as Second-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell-Lung Cancer: A Meta-Analysis of</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We thus performed a meta-analysis of RCTs to compare the efficacy and safety of combining targeted therapy vs. erlotinib alone as second-line treatment for advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Patients with pathologically confirmed of advanced NSCLC and previously treated</p> <p>Intervention:</p> <p>combined targeted therapy</p> <p>Komperator:</p>

Published Data
[66]

erlotinib alone or erlotinib plus placebo

Endpunkte:

overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR), grade 3 or 4 adverse event (AEs)

Suchzeitraum:

1980 bis 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (gesamt):

8 / 2 417

prospective phase II and III randomized controlled trials (RCTs)

Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad score

Heterogenitätsuntersuchungen:

x²-based Q statistic used, considered statistically significant when p (heterogeneity) < 0,05 or I²>50%, if existed, data analyzed by REM (the Der-Simonian and Laird method)

„Publication bias“-Berechnung:

Begg and Egger tests: no evidence of publication bias

3. Ergebnisdarstellung

Gesamt:

- significantly improved OS (HR 0.90, 95%CI: 0.82–0.99, p = 0.024), PFS (HR 0.83, 95%CI: 0.72–0.97, p = 0.018), and ORR (OR 1.35, 95%CI 1.01–1.80, p = 0.04) under combined targeted therapy
- More incidence of grade 3 or 4 rash, fatigue and hypertension were observed in combining targeted therapy.

Subgruppen:

- Sub-group analysis based on phases of trials, EGFR-status and KRAS-status also showed that there was a tendency to improve PFS and OS in combining targeted therapy, except that PFS for patients with EGFR-mutation or wild type KRAS favored erlotinib monotherapy.
- because of a small number of patients with EGFR-status reported in these trials, it should be careful when interpreting these results
- only 283 patients with EGFR mutation were included in meta-analysis
- more trials still needed to identify molecular biomarkers that are predictive of efficacy

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

With the available evidence, combining targeted therapy seems superior over erlotinib monotherapy as second-line treatment for advanced

	<p>NSCLC. More studies are still needed to identify patients who will most likely benefit from the appropriate combining targeted therapy.</p>
<p>Qi WX et al., 2014:</p> <p>Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials [63]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Since ILD associated with EGFR-TKIs could be fatal in many instances, it is important to carefully recognize and document the incidence and risk of ILD with these drugs to perform an early and adequate intervention. We thus conducted this meta-analysis to investigate the overall incidence and risk of ILD associated with EGFR-TKIs in patients with advanced NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC</p> <p>Intervention: EGFR-TKIs (alone or in combination at any dosage or frequency)</p> <p>Komparator: <i>Nicht vorab spezifiziert</i></p> <p>Endpunkte: interstitial lung disease (ILD) (available data regarding events or incidence of ILD and sample size) Four specific findings were required: (1) progressive dyspnea with or without cough or fever; (2) lack of evidence of infection; (3) radiographic findings consistent with drug-induced ILD, and (4) consistent pathologic findings if available</p> <p>Suchzeitraum: 2000 bis 01/2014, nur: prospective phase III trials</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 24 (15561)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Publication bias: Egger's test</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>5265 patients from 18 treatment arms received EGFR-TKIs single agent were available for all-grade ILD analysis</p> <p>Kein Publikationsbias</p>

Table 2 Odds ratio of ILD with EGFR-TKIs according to prescribed sub-groups

Groups	Studies, n	All-grade ILD, n/total, n				High-grade ILD, n/total, n				
		EGFR-TKIs	Control	OR (95% CI) ^a	P value	EGFR-TKIs	Control	OR (95% CI) ^b	P value	
Overall	22	100/7906	46/6024	1.74 (1.25-2.43)	0.001	16	28/4089	4/3717	4.38 (2.18-8.79)	<0.001
EGFR-TKIs										
Gefitinib	12	83/4988	37/3666	1.76 (1.22-2.54)	0.003	9	19/1807	3/1768	4.23 (1.83-9.78)	<0.001
Erlotinib	7	13/1960	9/1939	1.41 (0.61-3.28)	0.42	5	8/1653	1/1641	4.77 (1.29-17.66)	0.019
Afatinib	3	4/858	0/419	4.43 (0.54-36.06)	0.16	2	1/629	0/308	4.36 (0.066-290.30)	0.49
EGFR mutation										
100%	6	13/836	1/579	4.87 (1.67-14.25)	0.004	5	5/607	0/468	6.77 (1.14-40.2)	0.035
<30%	4	3/831	2/632	1.48 (0.26-8.54)	0.66	3	2/605	0/410	7.36 (0.46-117.67)	0.16
Not reported	12	84/6139	43/4813	1.56 (1.09-2.24)	0.014	8	21/2877	4/2839	3.86 (1.76-8.47)	<0.001
Never smoked										
>=50%	10	32/2139	9/1661	2.89 (1.55-5.38)	<0.001	8	11/1520	1/1355	5.00 (1.86-15.64)	0.006
<=50%	8	50/3615	29/3021	1.48 (0.94-2.32)	0.091	6	15/1921	3/1716	3.79 (1.50-9.57)	0.005
Not reported	4	18/2052	8/1342	1.25 (0.56-2.82)	0.59	2	2/648	0/648	7.32 (0.46-117.17)	0.16
Study location										
Asian	11	44/2238	23/2056	1.83 (1.13-2.98)	0.0015	9	16/1928	3/1752	3.76 (1.52-9.28)	0.004
Non-Asian	11	56/5568	23/3968	1.66 (1.05-2.63)	0.029	7	12/2161	1/1965	5.47 (1.84-16.27)	0.002
EGFR-TKIs-based regimens										
EGFR-TKIs monotherapy	16	75/4690	35/3619	1.83 (1.25-2.68)	0.002	13	20/2603	3/2230	4.23 (1.86-9.63)	<0.001
Combinations	6	25/3116	11/2405	1.49 (0.75-2.93)	0.25	3	8/1486	1/1487	4.77 (1.29-17.66)	0.019
Controlled therapy										
Placebo	3	12/1666	6/906	1.04 (0.39-2.78)	0.94	2	1/590	0/343	7.44 (0.15-374.94)	0.32
Non-placebo	19	88/6140	40/5118	1.86 (1.31-2.65)	<0.001	14	27/3552	4/3374	4.31 (2.12-8.73)	<0.001

ILD: interstitial lung disease; OR: odds ratio.
^a P=0.50 for variation in ORs by EGFR-TKIs; P=0.13 for variation in ORs by percentage of EGFR mutation; P=0.044 for variation in ORs by percentage of never-smoked patients; P=0.39 for variation in ORs by study locations; P=0.30 for variation in ORs by EGFR-TKIs regimens; P=0.16 for variation in ORs by controlled therapy.
^b P=0.99 for variation in ORs by EGFR-TKIs; P=0.48 for variation in ORs by percentage of EGFR mutation; P=0.35 for variation in ORs by percentage of never-smoked patients; P=0.30 for variation in ORs by study locations; P=0.43 for variation in ORs by EGFR-TKIs regimens; P=0.39 for variation in ORs by controlled therapy.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Treatment with EGFR-TKIs is associated with a significantly increased risk of developing ILD.

Russo A et al., 2009:

Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis [68]

1. Fragestellung

To assess the efficacy and tolerability of **gemcitabine-based doublets** compared with **single-agent chemotherapy** for elderly patients with NSCLC

2. Methodik

Population: elderly patients with stage IIIB/IV NSCLCs (individuals ages 65 through 79 years). First-line

Intervention: gemcitabine-based doublets

Komparator: third generation single-agent chemotherapy (vinorelbine, docetaxel, and paclitaxel)

Endpunkt: Survival, ORR, toxicity

Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum: 1966-2008

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n= 1.436)

3. Ergebnisdarstellung

1-year survival: no statistically significant difference (OR, 0.78; 95% CI, 0.57-1.06 [p=0.169])

Overall response: statistically significant difference in favor of doublets (OR, 0.65; 95% CI, 0.51-0.82 [p <0 .001]).

Toxicity: gemcitabine-based doublets were associated with increases in thrombocytopenia (OR, 1.76; 95% CI, 1.12-2.76 [p=0.014]), but not in grade 3 or 4 hematologic or nonhematologic toxicities

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Gemcitabine-based doublets appeared to be effective and feasible compared with single agents in the treatment of elderly patients with advanced NSCLC who were not suitable for full-dose, platinum-based chemotherapy

5. Hinweise durch FB Med

Keine Beschreibung zur Evaluation der Qualität der eingeschlossenen Studien. Keine Angaben zu Interessenskonflikten

Shen et al., 2014:

Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials [72]

1. Fragestellung

To compare the VC and DC regimens in the first-line treatment of advanced NSCLC

2. Methodik

Population:

The patients involved were required to have pathological or cytological confirmation of advanced (stage IIIB/IV) NSCLC, with a performance status of 0-2 on the World Health Organization (WHO) scale, or a Karnofsky performance status of $\geq 80\%$.

Intervention:

cisplatin plus vinorelbine (VC)

Komparator:

cisplatin plus docetaxel (DC)

Endpunkte:

1-year survival rate, 2-year survival rate, safety

Suchzeitraum:

bis Mai 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

9 RCTs (1 886)

Qualitätsbewertung der Studien:

Jadad Score

Heterogenitätsuntersuchungen:

Wurden durchgeführt

3. Ergebnisdarstellung

Patients receiving DC therapy exhibited a significantly higher response rate [relative risk (RR)=0.83, 95% CI: 0.73-0.95 and P=0.007] and 2-year survival rate (RR=0.65, 95% CI: 0.50-0.84 and P=0.001). However, the 1-year survival rate for the two cisplatin-based regimens were comparable (RR=0.90, 95% CI: 0.81-1.01 and P=0.07). Patients receiving the VC regimen more frequently developed grade 3/4 leucopenia, anemia and vomiting, whereas those receiving DC chemotherapy were more prone to grade 3/4 diarrhea. The incidence of grade 3/4 neutropenia, thrombocytopenia and nausea were similar between the two arms. In conclusion, our study indicated that DC is superior to the VC regimen in terms of tumor response rate, 2-year survival rate and safety for the first-line treatment of advanced NSCLC.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, our study indicated that DC is superior to the VC regimen in terms of tumor response rate, 2-year survival rate and safety for the first-line treatment of advanced NSCLC.

Limits:

Our study was limited by the number and quality of the available RCTs. Although it may be difficult for phase II studies to produce reliable survival data, no significant heterogeneity was observed in the response rate or in the 1- and 2-year survival rates among the trials included in the analysis. This result of the 2-year survival analysis supports the decision to include all randomized phase II or III trials with prospectively recorded 2-year survival data.

	Furthermore, the survival data at 2 years of follow-up and some adverse effects were lacking in several trials, which may have led to a biased estimate.
<p>Shi L et al., 2014:</p> <p>Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of clinical trials [73]</p>	<p>1. Fragestellung We performed a systematic review and meta-analysis to determine the incidence and the relative risk (RR) associated with the use of gefitinib and erlotinib.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with advanced NSCLC, assigned to treatment with gefitinib or erlotinib</p> <p>Intervention: Gefitinib oder Erlotinib</p> <p>Komparator: Platinbasierte Chemotherapie, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin oder Placebo</p> <p>Endpunkte: Overall incidence of interstitial lung disease (ILD)</p> <p>Suchzeitraum: Januar 2000 bis Oktober 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 29 RCTs (15 618)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Wurden durchgeführt</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>The overall incidence for all-grade ILD events was 1.2% (95% CI, 0.9–1.6%) among patients receiving gefitinib and erlotinib, with a mortality of 22.8% (95% CI, 14.6–31.0%). Compared with controls, the RR of all-grade ILD events associated with gefitinib and erlotinib was 1.53 (95% CI, 1.13–2.08; P = 0.006) using a fixed effects model.</p> <p>The RR of fatal ILD events associated with EGFR TKIs treatment was 1.96 (95% CI, 1.03–3.72, P = 0.041) compared with control patients. The analysis was also stratified for drug type, study location, treatment arm, and treatment line, but no significant differences in RRs were observed.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Treatment with EGFR TKIs gefitinib and erlotinib is associated with a significant increase in the risk of developing both all-grade and fatal ILD events in advanced NSCLC.</p> <p>Limits:</p> <p>The National Cancer Institute's common toxicity criteria grading system for ILD has its own limitations. No term specific for ILD is listed in NCI CTCAE v2.0 or v3.0. Also, the majority of trials included in this analysis reported ILD events in combined grades (all-grade, or high-grade), we cannot distinguish cases in each grade.</p>

	<p>ILD is not a single disease, but encompasses many different pathological diseases. There were no uniform diagnostic criteria of ILD in various studies, also, the trials included in the analysis were performed at various centers, and the ability to detect ILD events might vary among these institutions, which could result in a bias of reported incidence rates.</p> <p>The incidence of ILD events showed significant heterogeneity among the included studies. This might reflect differences in trial designs, sample sizes, concomitant chemotherapy, and many other factors among these studies. Despite these differences, the RRs reported by all of these studies showed remarkable homogeneity. In addition, calculation using the random-effects model for overall incidence estimation might minimize the problem.</p> <p>The study might have a potential observation time bias because EGFR TKIs groups might have longer follow-up time than controls owing to the prolonged PFS that is often associated with the use of EGFR TKIs. However, most ILD events did not occur evenly over time, but in the early phase (first 4 weeks) of EGFR TKIs treatment .</p> <p>This is a meta-analysis at the study level, data were abstracted from published clinical trial results, and individual patient information was not available. Therefore, subgroup analyses according to possible risk factors for the development of ILD, including preexisting pulmonary fibrosis, age, performance status, gender, smoking history, lung cancer histology, and the mutational status of EGFR, are not possible in this analysis.</p>
<p>Soria JC et al., 2013:</p> <p>Systematic Review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer [75]</p>	<p>1. Fragestellung To further assess the efficacy (in terms of OS and PFS) and toxicity of bevacizumab used in combination with platinum-based chemotherapy, compared with chemotherapy alone, in the first-line treatment of patients with advanced NSCLC</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with inoperable locally advanced (stage IIIB), recurrent or metastatic NSCLC</p> <p>Intervention: first-line bevacizumab plus platinum-based chemotherapy</p> <p>Komparator: chemotherapy alone (platinum-based) without bevacizumab</p> <p>Endpunkte: OS, PFS</p> <p>Suchzeitraum: bis 04/ 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Phase II und III Studien (2 194)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The quality of trials and the risk of bias were assessed by considering randomisation methods, stratification factors, blinding, follow-up and intention-to-treat analysis.</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Wurde durchgeführt</p>

3. Ergebnisdarstellung

Table 1. Characteristics of the four analysed trials of bevacizumab added to standard chemotherapy as the first-line treatment in patients with advanced NSCLC

Trial	Period of inclusion	Design, main inclusion/exclusion criteria, primary end point	Randomisation	Treatment arms ^a	N analysed /randomly patients
AVF-0757g [24]	May 1998–Sep 1999	Design: open-label, parallel-group, multicentre, blinded assessment phase II Inclusion criteria: histologically confirmed stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS ≤2; life expectancy ≥3 months; no previous chemotherapy, biological therapy or radiotherapy. Exclusions included: CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles (i.e. 9 weeks) for the first six cycles and every four cycles (12 weeks) thereafter	1:1:1	Bevacizumab 7.5 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	32/32 34/35 32/32
ECOG 4599 [21]	Jul 2001–Dec 2005	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, predominantly non-squamous stage IIIB (with pleural effusion), stage IV or recurrent NSCLC; ECOG PS 0–1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), tumours invading or abutting major blood vessels, CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: OS Tumour assessment: every two cycles (i.e. every 6 weeks) for 24 weeks and then every three cycles thereafter	1:1	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	434/434 444/444
AVAIL [22]	Feb 2005–Aug 2006	Design: double-blind, parallel-group, multicentre, international, phase III Inclusion criteria: histologically or cytologically confirmed, stage IIIB (with supra-ventricular lymph node metastasis, or malignant pleural or pericardial effusion), stage IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0–1; no previous chemotherapy. Exclusions included: haemoptysis (≥2.5 ml per episode), CNS metastasis, therapeutic anticoagulation, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every three cycles	1:1:1	Bevacizumab 7.5 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Bevacizumab 15 mg/kg + cisplatin + gemcitabine Cisplatin + gemcitabine + placebo (low or high dose)	345/345 351/351 347/347
JO19907 [31]	Apr 2007– Mar 2008	Design: open-label, parallel-group, multicentre, phase II Inclusion criteria: previously untreated stage IIIB (with pleural and/or pericardial effusion and/or pleural dissemination), IV or recurrent non-squamous NSCLC; ECOG PS 0–1. Exclusions included haemoptysis and CNS metastasis, uncontrolled hypertension Primary end point: PFS Tumour assessment: every 6 weeks for the first 18 weeks and every 9 weeks thereafter	2 ^b :1	Bevacizumab 15 mg/kg + carboplatin + paclitaxel Carboplatin + paclitaxel	117/121 58/59

^aDoses: carboplatin, dosed to a target area under the curve of 6 mg/ml/min; paclitaxel, 200 mg/m²; cisplatin, 80 mg/m²; gemcitabine, 1250 mg/m². In all trials, treatment was administered in 3-week up to six cycles, or until disease progression or unacceptable toxicity. Patients who completed six cycles of bevacizumab-containing therapy in ECOG 4599, AVAIL and JO19907 then received bevacizumab monotherapy until disease progression or unacceptable toxicity. In AVF-0757g, non-progressing patients randomly assigned to bevacizumab could receive up to 18 doses of bevacizumab following six cycles. Patients in the control arms were permitted to receive bevacizumab (15 mg/kg) on disease progression.

^bExperimental arm.

CNS, central nervous system; NSCLC, non-small-cell lung cancer; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, performance status; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Compared with chemotherapy alone, bevacizumab significantly prolonged OS (HR 0.90; 95% CI 0.81-0.99; P = 0.03), and PFS (0.72; 95% CI 0.66-0.79; P<0.001). Bevacizumab showed a significantly greater effect on OS in patients with adenocarcinoma versus other histologies (P = 0.02), and patients with body weight loss ≤5% versus >5% (P = 0.03). Bevacizumab significantly increased the risk of grade ≥3 proteinuria, hypertension, haemorrhagic events, neutropenia, and febrile neutropenia.

Overall survival (4 trials, 2,194 patients):

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone, with HR of 0.90 (95% CI 0.81, 0.99; p = 0.03, I²=0%). No significant difference between the two Bevacizumab doses (7.5 mg, 15 mg).

PFS (4 trials, 2,194 patients):

statistically significant difference in favor of bevacizumab plus chemotherapy, compared with chemotherapy alone HR of 0.72 (95% CI 0.66, 0.79; P < 0.001).

Toxicity:

Bevacizumab significantly increased the risk of grade ≥3 events of proteinuria (OR 4.81; 95% CI 2.28, 10.1), hypertension (OR 3.69; 95% CI 2.49, 5.47), haemorrhagic events (OR 2.67; 95% CI 1.63, 4.39), neutropenia (OR 1.53; 95% CI 1.25, 1.87) and febrile neutropenia (OR 1.72; 95% CI 1.01, 2.95), compared with chemotherapy alone

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The effect on OS was greater in adenocarcinoma, compared with other histological types, while that on OS and PFS was greater in patients with a loss in body weight of ≤5%, compared with >5%.

	<p>In conclusion, this meta-analysis of randomised studies indicates that bevacizumab significantly prolonged OS and PFS when added to standard platinum-based chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced NSCLC, with no unexpected toxicity patterns being evident.</p> <p>Limits: Our analysis is limited by its use of summary data rather than data from the individual patients from each trial.</p>
<p>Tassinari D et al., 2009: Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials [78]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>(1) to define the role of second-line treatments in advanced NSCLC in comparison with best supportive care (BSC); and</p> <p>(2) to assess the role of alternative treatments to docetaxel therapy every 3 weeks, assuming docetaxel therapy every 3 weeks as the standard second-line treatment of advanced NSCLC</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with NSCLC</p> <p>Intervention: antineoplastic treatments vs BSC, and a secondary analysis was performed to compare any alternative antineoplastic treatment with three times per week docetaxel, assumed as the “gold standard”</p> <p>Endpunkte: One-year survival rate (SR) in the primary analysis was the primary end point; RR and time to progression in the primary analysis, and 1-year SR, RR, and time to progression in the secondary analysis were the secondary end points.</p> <p>Studiendesign: randomized phase III trials</p> <p>Suchzeitraum: from January 2000 to July 2008</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 trials (n = 2 627) comparing antineoplastic treatments with BSC • 11 trials (n = 5 952) comparing docetaxel administration every 3 weeks with other docetaxel schedules or ifosfamide/vinorelbine, pemetrexed, oral topotecan, paclitaxel poliglumex, vinflunine, gefitinib, or docetaxel-gemcitabine combination <p>Primary analysis:</p>

- only methodologic difference: use of chemotherapy in TAX317 trial and EGFR TKIs in the BR21 and ISEL trials
- OR of 1-year survival: 0,763 (p = 0,029) in favor of active therapy
- translated into an absolute improvement in 1-year survival of approximately 7% and a number needed to treat to achieve 1-year-patient-alive gain of 14

Secondary analysis:

- 1-year survival rate (SR) OR = 0.924 (p = 0.122) and response rate (RR) OR = 1.069 (p = 0.643).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Second-line treatments in NSCLC seem to improve the main outcomes better than supportive care. Docetaxel administration every 3 weeks probably remains the “gold standard” because at present the data in literature are not enough to support a greater efficacy of other alternative options. Further trials are needed to identify a clinical and biological profile that could predict the response to treatments and a criterion to select the patients to be treated with chemotherapy or EGFR inhibitors.

Hinweise durch FB Med:

- all trials analyzed and classified using the Nicolucci score (Quality, evaluation and clinical implications of randomized, controlled trials on the treatment of lung cancer: a lost opportunity for metaanalysis)
- there is an evident methodological and clinical heterogeneity among the selected trials in the primary and secondary analysis
- publication bias found in both the primary and secondary analyses
- no funding information
- The authors have reported to the ACCP that no significant conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

Tassinari D et al., 2009:

Second Line Treatments in Advanced Platinum-Resistant Non Small Cell Lung Cancer. A Critical Review of Literature [76]

1. Fragestellung

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Inhalte der ausgewerteten Studien.

Trial	No. Patients	Comparison Arms	Aims of the Trial	Comments	Nicolucci Score
Hanna et al ¹¹	571	Every-3-weeks docetaxel versus pemetrexed	Survival (p); toxicity (s); response rate (s); progression-free interval (s); time to progression (s); quality of life (s)	Pemetrexed results in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects when compared with every-3-weeks docetaxel	54%
Kim et al ¹⁷ (INTEREST trial)	1466	Every-3-weeks docetaxel versus gefitinib	Survival (p); response rate (s); time to progression (s); quality of life (s); tolerability (s)	Gefitinib results noninferior to every-3-weeks docetaxel, representing a valid treatment for pretreated patients with advanced NSCLC	100%
Maruyama et al ¹⁸ (V-15-32)	489	Every-3-weeks docetaxel versus gefitinib	Survival (p); response rate (s); time to progression (s); quality of life (s); tolerability (s)	Noninferiority of gefitinib in overall survival was not demonstrated	76%
Ramlau et al ¹⁹	829	Every-3-weeks docetaxel versus oral topotecan	Survival (p); time to treatment failure (s); response rate (s); tolerability (s)	Oral topotecan represent an effective and well tolerated alternative to every-3-weeks docetaxel	87%

p indicates primary end point; s, secondary end point.

In this review, we re-analyzed the evidences supporting the different therapeutic options in platinum-resistant NSCLC, focusing on phase III randomized trials and their treatment outcomes.

2. Methodik

Population:

Patients with platinum-resistant NSCLC

Intervention:

Siehe Ergebnisdarstellung

Komparator:

Siehe Ergebnisdarstellung

Endpunkte:

Siehe Ergebnisdarstellung

Suchzeitraum:

Januar 2000 bis Juni 2008

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

10 Phase III Studien (4 426)

Qualitätsbewertung der Studien:

Only trials with evidence of efficacy graded I (a-bc) were included into the review. All trials with evidence of efficacy lower than IIA were excluded for the lack of mature data and the low power in addressing clinical practice. All selected trials were analyzed and pondered using the Nicolucci score, with descriptive and qualitative aims.

Heterogenitätsuntersuchungen:

k.A.

3. Ergebnisdarstellung

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Inhalte der ausgewerteten Studien.

Trial	Number of Patients	Comparison Arms	Aims of the Trial	Comments	Nicolucci Score
Shepherd <i>et al.</i> (TAX317 trial) [6]*	204	3-weekly docetaxel vs best supportive care	Survival (p); Response Rate (s); Time to progression (s); Quality of Life (s).	The treatment with 3 weekly docetaxel is associated with significant prolongation of survival, and at the dose of 75 mg/m ² the benefits of the treatment outweigh the risks of toxicity.	70%
Dancey <i>et al.</i> (TAX317 trial) [22]*	204	3-weekly docetaxel vs best supportive care	Survival (p); Response Rate (s); Time to progression (s); Quality of Life (s).	Second-line docetaxel significantly improves survival with a trend towards less deterioration in Quality of Life compared with best supportive care.	70%
Fossella <i>et al.</i> (TAX 320 trial) [7]	373	3-weekly docetaxel (100mg/m ² or 75mg/m ²) vs vinorelbine or ifosfamide	Survival (p); Time to progression (s).	3-weekly docetaxel 75mg/m ² significantly improve survival when compared with ifosfamide or vinorelbine.	70%
Gridelli <i>et al.</i> [11]	220	3-weekly vs weekly docetaxel	Quality of life (p); Survival (s); Response Rate (s).	The weekly schedule can be preferred by the patients because of some Quality of Life advantage, lower toxicity and no evidence of different effects on survival.	89%
Schuetz <i>et al.</i> [12]	215	3-weekly vs weekly docetaxel	Survival (p); Response Rate (s); Quality of Life (s).	Weekly docetaxel demonstrated similar efficacy and better tolerability than standard 3-weekly docetaxel and can represent a feasible alternative to 3-weekly schedule.	65%
Camps <i>et al.</i> [13]	259	3-weekly vs weekly docetaxel	Survival (p); Time to progression (s); Duration of response (s).	Weekly and 3-weekly docetaxel are effective and well tolerated, with different toxicity profiles. There is no indication to recommend the weekly schedule, with the exception of patients at risk of severe neutropenia.	70%
Chen <i>et al.</i> [23]	161	3-weekly vs weekly docetaxel (35mg/m ² or 40mg/m ²)	Response Rate (p); Survival (s).	Weekly docetaxel produces less myelosuppression and a better compliance and response rate when compared with the 3-weekly schedule.	50%
Hanna <i>et al.</i> [14]	571	3-weekly docetaxel vs pemetrexed (non-inferiority design)	Survival (p); Toxicity (s); Response Rate (s); Progression-free Interval (s); Time to progression (s); Quality of Life (s).	Pemetrexed results in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects when compared with 3-weekly docetaxel.	54%
Thatcher <i>et al.</i> (ISEL trial) [17]	1692	Gefitinib (250 mg/day) vs placebo	Survival (p); Time to treatment failure (s); Response Rate (s); Quality of Life (s); Tolerability (s).	No significant improvement of survival was observed in patients treated with gefitinib, when compared with placebo.	67%
Shepherd <i>et al.</i> (BR21 trial) [18]	731	Erlotinib (150 mg/day) vs placebo	Survival (p); Progression free interval (s); Response rate (s); Time to progression (s); Quality of Life (s); Tolerability (s).	Erlotinib improved survival in platinum-resistant NSCLC.	67%

Legend:

*: data from the same trial; p: primary end point; s: secondary end point.

Superiority of primary treatments in comparison with placebo or best supportive care.

Apart from the negative results of the ISEL trial, that are likely due to an unbalanced selection of the patients, the TAX317 and BR21 trials reported a survival improvement of few months in patients treated with docetaxel or erlotinib. However, although the two treatments can not be compared without an ad-hoc trial, some considerations can be made.

- Three-weekly docetaxel improved overall survival, but side effects resulted anything but negligible for frequently frail patients with a short life expectancy.
- Although an improvement in few symptoms was observed in both TAX317 and BR21 trials, the overall benefit in the quality of life was not impressive. Moreover, a treatment-bias (frequently observed in placebo-controlled trials) cannot be excluded.
- Docetaxel or erlotinib are very expensive, and an adhoc pharmacoeconomic analysis should be planned to better define the role of both treatments in platinum-resistant NSCLC.

Role of alternative treatments to 3-weekly docetaxel.

Although weekly docetaxel and 3-weekly pemetrexed seem to be better tolerated than 3-weekly docetaxel, their superiority does not seem conclusive nor enough to recommend these alternative schedules in all patients with platinum-resistant NSCLC.

	<p>Furthermore, it should be kept in mind that pemetrexed is quite expensive, and the safety profile of weekly docetaxel is different but not better than that of 3-weekly docetaxel. The data emerging from the randomized clinical trials seem to state two issues, that clinical research and clinical practice should deal with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Although recommended by the main clinical guidelines, the need of treating all patients with platinum-resistant NSCLC is not so evident, and the old recommendation to treat only patients with good performance status (ECOG 0-1) seems to be still wellgrounded for patients with platinum-resistant NSCLC. • EGFR inhibitors could be an interesting alternative to chemotherapy for patients with platinum-resistant NSCLC, but not all patients are likely to benefit by the treatment. The clinical (women, no-smoking status, asian race, or adenocarcinoma) and even better the biological characterization (EGFR or k-ras mutations) should probably guide the patients selection to obtain the best results, avoiding to treat patients who are likely to be non-responder. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Further trials, conjugating the clinical outcomes with the biological features, are needed to better understand the role of second line treatments in patients with platinum-resistant NSCLC.</p> <p>5. Hinweise der FBMed</p> <p>Literaturreview ohne Metanalyse, daher nur descriptive Auswertung der Studienergebnisse. Ausgewertet, da spezielles Patientenkollektiv.</p>
<p>Tassinari et al., 2012:</p> <p>Noninferiority Trials in Second-Line Treatments of Nonsmall Cell Lung Cancer. A Systematic Review of Literature With Meta-analysis of Phase III Randomized Clinical Trials [77]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the role of the novel second-line treatments in nonsmall cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit progredientem NSCLC nach Chemotherapie in der Erstlinie</p> <p>Intervention: Any novel treatment (Chemotherapie oder EGFR-Inhibitor)</p> <p>Komparator: Every 3 weeks docetaxel</p> <p>Endpunkte: One year survival rate (primär) Lebensqualität und Sicherheit (sekundär)</p> <p>Suchzeitraum: Bis Juni 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Phase III Studien (3 355)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Nicolucci Score</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Wurde untersucht</p>

3. Ergebnisdarstellung

One year survival rate (primär)

The pooled odds ratio for 1-year SR was 0.927 (95% CI = 0.8-1.07, $P = 0.313$), 0.889 (95% CI = 0.703-1.123, $P = 0.323$) considering only those trials comparing 3WD versus chemotherapy (pemetrexed or oral topotecan), and 0.953 (95% CI = 0.789-1.151, $P = 0.616$) considering only those trials comparing 3WD vs gefitinib.

QoL

All the trials reported data about quality of life during the treatment, but only 3 of them reported comparable data that were included in the pooled analysis. The odds ratio for quality of life was 1.623 (95% CI = 1.124-2.343, $P = 0.01$).

AEs

All the 4 selected trials reported data about grade III to IV neutropenia, fatigue, nausea, vomiting, and diarrhea. On the whole, a significant advantage of experimental arms was observed for neutropenia (odds ratio = 35.067, 95% CI = 18.541-66.324, $P < 0.001$), febrile neutropenia (odds ratio = 8.385, 95% CI = 4.525-15.536, $P < 0.001$), fatigue (odds ratio = 1.507, 95% CI = 1.09-2.084, $P = 0.013$), and neurotoxicity (odds ratio = 17.827, 95% CI = 3.813-83.352, $P < 0.001$), whereas a significant advantage of 3WD was observed for hepatic toxicity (odds ratio = 0.068, 95% CI = 0.018-0.255, $P < 0.001$) and skin rash (odds ratio = 0.405, 95% CI = 0.166-0.99, $P = 0.047$). Considering the trials comparing 3WD vs other chemotherapies, a significant advantage of the experimental arm was observed only for neurotoxicity (odds ratio = 13.967, 95% CI = 1.804-108.15, $P = 0.012$). In the trials comparing 3WD vs EGFR inhibitors, a significant advantage of the experimental arm was observed for neutropenia (odds ratio = 44.161, 95% CI = 22.576-86.381, $P < 0.001$), febrile neutropenia (odds ratio = 9.291, 95% CI = 4.895-17.637, $P < 0.001$), nausea (odds ratio = 2.411, 95% CI = 1.029-5.65, $P = 0.043$), and fatigue (odds ratio = 2.244, 95% CI = 1.462-3.443, $P < 0.001$), whereas a significant advantage of 3WD was observed for skin rash (odds ratio = 0.33, 95% CI = 0.121-0.903, $P = 0.031$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

All the noninferiority trials demonstrated the noninferiority of pemetrexed, oral topotecan, or gefitinib in 1-year SR (primary end point), but the improvement in overall survival remains modest. The improvement in quality of life and safety (secondary end points) represents the main value of these treatments, whose aim is mainly palliative.

The main information resulting from our analysis remains the equivocal role of the noninferiority trials, essentially aimed at favoring the registration of novel molecules without any definitive evidence of their actual role in improving the main outcomes, as suggested in some interesting warnings recently published in the literature

Limits:

	<p>Although no difference among the various treatment options emerged in the primary analysis, the data relating the well-known role of some clinical and biological factors in predicting the clinical response to the EGFR inhibitors were not analyzed, as their predictive value could not be evaluated in the pooled analysis.</p> <p>The data yielded from the secondary analysis have just a descriptive aim, and they should only be considered as an interesting starting point for further trials.</p> <p>Our pooled analysis reports the data of a literature meta-analysis, which are considerably different and less accurate than those of an individual meta-analysis.</p> <p>5. Hinweise der FBMed</p> <p>Nur wenige Studien mit unterschiedlichen Interventionen. Es ist fraglich, ob hier die Anwendung metanalytischer Verfahren wirklich angezeigt war.</p>
<p>Tsujino K et al., 2013:</p> <p>Is Consolidation Chemotherapy after Concurrent Chemo-Radiotherapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer?</p> <p>A Pooled Analysis of the Literature [79]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study was to evaluate whether consolidation chemotherapy (CCT) after concurrent chemo-radiotherapy is beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with locally advanced non-small-cell lung cancer</p> <p>Intervention: Consolidation therapy (CT+)</p> <p>Komparator: No Consolidation therapy (CT-)</p> <p>Endpunkte: Medianes Gesamtüberleben Toxizität</p> <p>Suchzeitraum: Bis Dezember 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs (3 479)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: Wurde untersucht</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>There was no statistical difference in pooled mOS between CCT+ (19.0 month; 95% CI, 17.3–21.0) and CCT- (17.9 month; 95% CI, 16.1–19.9). Predicted hazard ratio of CCT+ to CCT- was 0.94 (95% CI, 0.81–1.09; $p = 0.40$).</p> <p>There were no differences between the two groups with regard to grade 3–5 toxicities in pneumonitis, esophagitis, and neutropenia.</p>

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>These models estimated that addition of CCT could not lead to significant survival prolongation or risk reduction in death for LA-NSCLC patients. We could not clarify the impact of chemotherapy doses on survival, because, in most studies, not full-dose but low-dose/fractionated chemotherapy was offered in the concurrent phase.</p> <p>Limits:</p> <p>Pooled analyses on a publication basis, which included heterogeneous studies with different study designs and various patient populations.</p> <p>The impacts of chemotherapy regimens on survival data remain to be solved.</p>
<p>Wang F et al., 2011:</p> <p>Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials [80]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To define the efficacy of gefitinib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Chemotherapy-naive patients with NSCLC</p> <p>Intervention: Gefitinib therapy as first-line</p> <p>Komparator: Conventional therapy</p> <p>Endpunkt: PFS, OS</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n= 4656)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Gefitinib monotherapy</u></p> <p>OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy. HR 0.89 (0.81, 0.99); p = 0.03 • EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: no statistically significant difference <p>Combination of conventional chemotherapy with gefitinib: no statistically significant difference</p> <p>PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> • EGFR mutant treated with gefitinib monotherapy: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy HR 0.43 (0.32, 0.58) (p < 0.001)

	<ul style="list-style-type: none"> • Patients with lung adenocarcinoma: statistically significant difference in favor of gefitinib monotherapy compared to chemotherapy HR 0.71 (0.60, 0.83) (p < 0.001) • Patients without EGFR mutant: statistically significant difference in favor of chemotherapy compared to gefitinib monotherapy. HR 2.16 (1.17, 3.99) p = 0.01 • Patients with lung non- adenocarcinoma: no statistically significant difference <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>First-line treatment with gefitinib conferred prolonged progression-free survival than treatment with systemic chemotherapy in a molecularly or histologically defined population of patients with non-small cell lung cancer, and improved survival in the subgroup of patients with lung adenocarcinoma.</p>
<p>Xiao Y-Y et al., 2013:</p> <p>Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials [81]</p>	<p>Fragestellung:</p> <p>to compare the efficacy and toxicity of chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI with chemotherapy alone in patients with advanced NSCLC</p> <p>Methodik:</p> <p>Systematische Literaturrecherche bis 2011</p> <p>Population:</p> <p>Patients with advanced NSCLC (Erst- und Zweitlinientherapie)</p> <p>Intervention:</p> <p>Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI vs.</p> <p>Komparator:</p> <p>chemotherapy alone</p> <p>Endpunkte:</p> <p>PFS (primary endpoint), ORR, OS, toxic effects (secondary endpoints)</p> <p>Eingeschlossene Studien (Patienten):</p> <p>6 (3 337)</p> <p>Zeitlinientherapie: 3 Studien (2 052) (jeweils mit 5 Punkten JADAD-Score bewertet)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>Jadad Scale</p> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>PFS:</u> A significant difference between between the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI and chemotherapy alone groups (HR 0.83, 95 % CI 0.76–0.90). Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI significantly increased PFS. There was no significant heterogeneity (p= 0.288). • <u>OS:</u>

	<p>No significant difference between the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI and chemotherapy alone groups with no significant heterogeneity.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI significantly improved the ORR (RR 1.71, 95 % CI 1.43–2.05). However, there was significant heterogeneity (p= 0.013). <p><u>Toxic effects:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The risks of rash, diarrhea, and hypertension were higher in patients receiving chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI than in those receiving chemotherapy alone (OR 2.78, 95 % CI 2.37–3.26; OR 1.92, 95 % CI 1.65–2.24; OR 2.90, 95 % CI 2.19–3.84, respectively). • The risks of nausea and vomiting were higher in patients receiving chemotherapy alone than in those receiving chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI (OR 0.71, 95 % CI 0.60–0.83; OR 0.75, 95 % CI 0.61–0.92, respectively). • The risk of hemorrhage, fatigue, cough, constipation, anorexia and alopecia were comparable between two groups (OR 1.27, 95 % CI 0.98–1.56; OR 0.95, 95 % CI 0.82–1.11; OR 1.08, 95 % CI 0.87–1.34; OR 0.95, 95 % CI 0.78–1.17; OR 1.12, 95 % CI 0.95–1.33; OR 0.91, 95 % CI 0.75–1.11, respectively). <p>Fazit der Autoren:</p> <p>Therapy consisting of chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI was found to have specific advantages over chemotherapy alone in terms of PFS and ORR. The toxicity was comparable between the two therapies. Therefore, chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI may be a safe and valid therapeutic option for patients with advanced NSCLC.'</p> <p>Hinweise FB Med:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inclusion in our meta-analysis if the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI was compared with chemotherapy alone in first-line or second-line treatment of advanced NSCLC. • only 56 % of included patients in second-line studies had Adenocarcinoma • clinical IIIB–IV stages; phase II and III RCTs included • Publication bias was not found
<p>Xu C et al., 2012:</p> <p>Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We aimed to determine whether patients could be treated with TKIs based on clinical factors in the first-line setting</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: IIIB/IV or post-operational recurrent NSCLC (including adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma) patients. First-line</p> <p>Intervention: gefitinib, erlotinib monotherapy</p> <p>Komparator: chemotherapy (mono or doublet)</p> <p>Endpunkt:</p>

clinical factors? – A literature-based meta-analysis [82]

OS, PFS, ORR

Method:

systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum:

bis 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

10 (n=3.045)

Qualitätsbewertung der Primärstudien:

k.A.

3. Ergebnisdarstellung

Table 1 Characters of the eligible trials

Author	Year	Pts	Treatment arm	Control arm
Unselected				
Lilenbaum, R. [10]	2008	103	Erlotinib	Paclitaxel + Carboplatin
Crino, L. (INVITE) [6]	2008	196	Gefitinib	Vinorelbine
Agarwal, S. [4]	2010	35	Gefitinib	Gemcitabine + Carboplatin
Gridelli, C. (TORCH)[15]	2010	760	Erlotinib	Vinorelbine + Carboplatin
Clinical-Selected				
Lee, J. S. (First-SIGNAL) [16]	2009	313	Gefitinib	Gemcitabine + Cisplatin
Mok, T. S. (IPASS) [17,18]	2009	780	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
EGFR mutation Selected				
Mitsudomi, T. (WJTOG3405) [19]	2010	177	Gefitinib	Docetaxel + Cisplatin
Maemondo, M. (NEJSG) [20]	2010	230	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
Mok, T. S. (IPASS) [17,18]	2009	261	Gefitinib	Paclitaxel + Carboplatin
Zhou, C. (OPTIMAL) [21]	2011	165	Erlotinib	Gemcitabine + Carboplatin
Rosell, R. (EORTAC) [22]	2011	174	Erlotinib	Platinum based

Unselected trials: Four studies of randomized NSCLC patients were based on no particular patient criteria in the first-line setting. Among them, three used gemcitabine, vinorelbine, or paclitaxel plus carboplatin.

Selected trials: Two trials selected East Asian patients using the clinical factors of gender and smoking history. Both trials used gefitinib as the treatment arm; the control arm was paclitaxel plus carboplatin in 1 trial and gemcitabine plus cisplatin in the other.

EGFRmut+ trials: Five trials chose patients with an EGFR mutation who were randomized for treatment with TKI or chemotherapy.

First line – unselected patients

- **Overall survival:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. HR 1.35 [95% CI, 1.13–1.61]
- **PFS:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. HR 1.29 [95% CI, 1.00–1.66]
- **Response rate:** statistically significant difference in favor of chemotherapy. RR 3.52 [95% CI, 2.41–5.15]

First line – selected patients

- **Overall survival:** no statistically significant difference. HR 0.92 [95% CI, 0.79–1.07]
- **PFS:** statistically significant difference in favor of TKI therapy. HR 0.83 [95% CI, 0.74–0.93]

	<ul style="list-style-type: none"> • Response rate: statistically significant difference in favor of TKI therapy. RR 0.64 [95% CI, 0.52–0.79] <p><u>First line – EGFRmut+ patients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival: no statistically significant difference. HR 1.00 [95% CI, 0.79–1.27] • PFS: statistically significant difference in favor of TKI therapy. HR 0.36 [95% CI, 0.31–0.43] • Response rate: statistically significant difference in favor of TKI therapy. RR 0.47 [95% CI, 0.41–0.55] <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our meta-analysis indicates that among NSCLC patients, advanced NSCLC patients with EGFR gene mutations would benefit most from TKI treatment, especially in the first-line setting. Nevertheless, EGFR-TKI treatment is justified for patients with unknown EGFR status, those who cannot tolerate chemotherapy owing to advanced age or who have poor performance status, and those with other medical conditions, when selected according to clinical factors.</p>
<p>Yang K et al., 2010:</p> <p>Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [83]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the effectiveness and safety of bevacizumab in patients with unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC)</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients had to have been confirmed as having NSCLC by pathological examination, and only unresectable NSCLC, such as stage IIIB, stage IV, etc., was considered. Patients treated with prior chemotherapy, immunotherapy, etc. were acceptable, but those who had previously received antiVEGF therapy were excluded</p> <p>Intervention: Bevacizumab</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkt: OS, PFS, ORR, toxicity</p> <p>Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs</p> <p>Suchzeitraum: up to 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2101)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Overall survival:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Low dose (7,5 mg/kg): no statistically significant difference at 1-year follow-up nor 2-year follow-up

	<ul style="list-style-type: none"> • High dose (15 mg/kg): no statistically significant difference at 1-year follow-up but on 2-year follow-up in favor of bevacizumab (RR= 1.24, 95% CI 1.04, 1.49, p=0.02) <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In patients with unresectable NSCLC, addition of low-dose bevacizumab may improve progression-free survival whereas high-dose bevacizumab may increase 2-year overall survival rate, prolong progression-free survival, and improve tumour response rate while increasing the risk of treatment-related death.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Die eingeschlossenen Studien entsprechen den eingeschlossenen Studien bei Botrel et al. Es wurde zusätzlich zu Botrel et al. zwischen 1-Jahres und 2-Jahres Überlebensraten unterschieden. Aufgrund der Überschneidung zu Botrel et al. wurden PFS und ORR nicht dargestellt.</p>
<p>Yang X et al., 2014:</p> <p>The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review [84]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Efficacy of (EGFR-TKIs: gefitinib or erlotinib) monotherapy in previously treated non-small-cell lung cancer (NSCLC)</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: advanced NSCLC</p> <p>Intervention: gefitinib or erlotinib</p> <p>Komparator: placebo or BSC</p> <p>Endpunkte: PFS and OS</p> <p>Suchzeitraum: December 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14/8 970 (3 front-line, 2 second-line, 9 maintenance)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: scrutinized – no further information</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen:</p> <p>χ^2 test, I² statistic used, values of 50 % regarded as representing low heterogeneity, FEM with Mantel-Haenszel method used, once the results were homogeneous; otherwise, random-effect model with DerSimonian and Laird method adopted, sensitivity analysis was also conducted to examine the impact of the overall results from this study</p>

	<p>„Publication bias“:</p> <p>plotting the HRs against their standard errors, Begg-adjusted rank correlation test and Egger regression asymmetry test performed</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HR (EGFR-TKIs mono vs. placebo) 0,88, 95 % KI 0,82 – 0,96, I² = 50,5% - significantly increased • patients with EGFR mutation positive had more pronounced benefit • second-line therapy group: HR 0,80; 95 % KI 0,63 – 1,01; I² = 74,6%, p = 0,047 • EGFR-mutation patients: HR 0,987; 95 % KI 0,881 – 1,105; I² = 12,8%, p = 0,330 <p><u>PFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HR (EGFR-TKIs) 0,71, 95 % KI 0,63 – 0,81, I² = 81,2% • patients with EGFR mutation positive had more pronounced benefit <p><u>adverse reactions (EGFR TKIs vs. placebo)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • diarrhea (OR) 3,635; 95 % KI 2,377 to 5,557 • rashes (OR) 5,664; 95 % KI 8,869 to 27,665 • anorexia (OR) 1,555; 95 % KI 1,060 to 2,283 • anemia (OR) 1,481; 95 % KI 1,114 to 1,969 <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results show that monotherapy therapy with EFGR-TKIs produce a significant OS and PFS benefit for patients with NSCLC compared with placebo or BSC, especially for the patients who had adenocarcinomas, non-smokers and patients with EGFR gene mutations.</p>
<p>Yu Y et al., 2012:</p> <p>Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim was to compare the efficacy and toxicity of gemcitabine plus docetaxel (GD) with platinum-based regimens in patients with untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: cytologically or pathologically confirmed of NSCLC and in clinical III-IV stage and patients must be chemotherapy naive Intervention: gemcitabine plus docetaxel (GD regimens) Komparator: cisplatin or carboplatin combined with a cytotoxic drug (platinum-based regimens) Endpunkt: OS, TTP, ORR, toxicity Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: up to 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=2.658)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

randomized controlled trials [85]

Overall survival (9 trials, 2658 patients):

no statistically significant difference, no heterogeneity

TTP (5 trials):

statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (HR = 1.12, 95% CI= 1.02-1.24, p = 0.02)

Response rate (8 trials):

statistically significant difference in favor of platinum-based regimens (RR = 0.86, 95% CI= 0.74-0.99, p = 0.03)

Toxicity:

GD induced less grade 3-4 nausea/vomiting, anemia, neutropenia and febrile neutropenia (RR = 0.36, 95% CI = 0.15-0.86, p = 0.02; RR = 0.35, 95% CI = 0.23-0.53, p = 0.00; RR = 0.68, 95% CI = 0.52-0.88, p = 0.003; RR = 0.53, 95% CI = 0.34-0.82, p = 0.004. respectively).

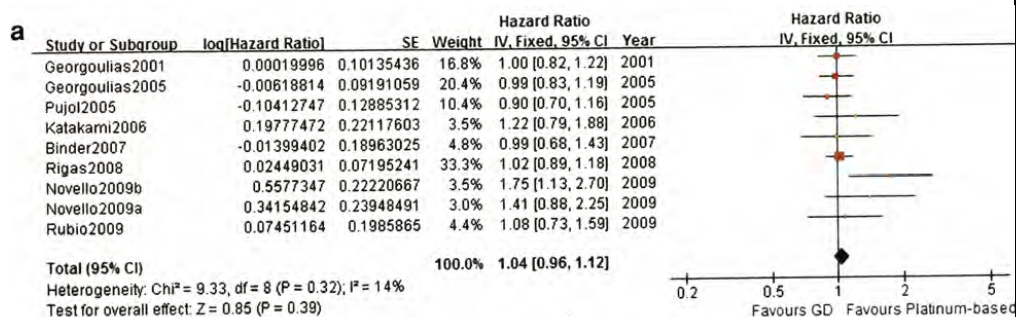


Fig. 2 The efficacy meta-analysis between gemcitabine plus docetaxel (GO) and platinum-based regimens. a The pooled HR for overall did not display a difference between the two groups (HR = 1.04, 95% CI = 0.96-1.12, p = 0.39).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In our meta-analysis, we found that the efficacy was comparable between GD regimens and platinum-based regimens according to overall survival and 1-year survival. Although platinum-based regimen had an advantage in TTP and ORR, the advantage was lost when the two trials used sequential regimens were removed.

Yuan et al., 2012:
 Single-agent maintenance therapy in non-small cell lung cancer: a systematic review

1. Fragestellung

Can single-agent maintenance therapy be considered as an ideal strategy for non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment to achieve prolonged survival and tolerated toxicity?

2. Methodik

Population:

Patients with advanced (stage IIIB or IV) NSCLC

Intervention:

and meta-analysis [86]

Single-agent maintenance therapy (Paclitaxel, Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel; Gefitinib, Pemetrexed, Erlotinib)

Komparator:

Placebo, BSC, Observation

Endpunkte:

Progression-free survival (PFS)

Overall survival (OS)

Objective response rate (ORR)

Suchzeitraum:

Bis Oktober 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

11 RCTs (3 686)

Qualitätsbewertung der Studien:

Mittels Jadad-Score

Heterogenitätsuntersuchungen:

Wurde untersucht (Chi²-Test)

3. Ergebnisdarstellung

Overall response rate

Data of treatment response were reported in six trials, with 2355 patients included. We found a statistically significant higher probability of tumor response for patients in maintenance groups versus control patients (OR: 2.80, 95% CI: 2.15–3.64, $P < 0.001$).

Progression-free survival

Information concerning PFS was available in ten trials with 3513 patients. Most of the studies presented statistically significant results favoring single-agent maintenance therapy. Patients in maintenance arms had significantly longer PFS (HR: 0.67, 95% CI: 0.62–0.71, $P < 0.001$), with significant heterogeneity between trials ($P < 0.001$, $I^2 = 70.7\%$) in our meta-analysis.

In the stratified analysis by the type of maintenance therapy, the patients showed significant results when they were treated with cytotoxic agents (HR: 0.59, 95% CI: 0.53–0.65, $P < 0.001$) or with molecular targeted therapy (HR: 0.75, 95% CI: 0.69–0.81, $P < 0.001$). When studies were classified by continuous or switch maintenance, we found that patients treated with continuous (HR: 0.64, 95% CI: 0.55–0.74, $P < 0.001$) or switch (HR: 0.67, 95% CI: 0.62–0.72, $P < 0.001$) maintenance both showed significantly improved PFS.

Overall survival

The impact of the single-agent maintenance therapy on OS was estimated directly or indirectly for eight trials, with 3177 patients included. Only four

	<p>single studies demonstrated statistically significant results. In our meta-analysis, there was a significant difference in OS between the two arms (<i>HR</i>: 0.84, 95% <i>CI</i>: 0.78–0.90, <i>P</i><0.001) with no heterogeneity between trials (<i>P</i>=0.463, <i>I</i>²=0.0%). The patients still had significantly longer OS when the studies were grouped by the types of drugs used in maintenance therapy; cytotoxic agents (<i>HR</i>:0.85, 95% <i>CI</i>: 0.76–0.94, <i>P</i> <0.001) and molecular targeted agents (<i>HR</i>: 0.83, 95% <i>CI</i>: 0.76–0.91, <i>P</i> <0.001).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In patients with advanced NSCLC, the use of single-agent maintenance therapy is associated with higher response rate and significantly prolongs PFS and OS despite of the risk of additional toxicity.</p> <p>Limits:</p> <p>There were different combinations of platinum-based chemotherapy as first-line therapy. These choices for therapy greatly influence the ORR and PFS for an individual patient.</p> <p>Our findings and interpretations were limited by the quality and quantity of available evidence on the effects of maintenance therapy</p> <p>5. Hinweise der FBMed</p> <p>Die Wirkstoffe der Erhaltungstherapie waren sehr vielfältig. Die meisten Wirkstoffe wurden nur in einer Studie untersucht (Paclitaxel, Vinorelbin, Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib). Lediglich Gefitinib und Gemcitabin wurden in mehr als einer Studie eingesetzt.</p>
<p>Zhang et al., 2012:</p> <p>Maintenance erlotinib improves clinical outcomes of unresectable advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials [87]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of erlotinib as maintenance therapy in patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <p>Previously untreated patients with advanced (stage IIIB or IV) NSCLC</p> <p>Intervention:</p> <p>Erlotinib (mit oder ohne begleitende Chemotherapie)</p> <p>Komparator:</p> <p>Placebo/Nichtstun (observation)</p> <p>Endpunkte:</p> <p>PFS, OS, ORR</p> <p>Suchzeitraum:</p>

Bis 2011

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

6 RCTs (4 372)

Qualitätsbewertung der Studien:

Anhand von 7 Qualitätskriterien des NHS Center for Reviews and Dissemination (Randomisierung, Verblindung, Loss to follow-up, intention to treat etc.)

Heterogenitätsuntersuchungen:

Durchgeführt (Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen)

3. Ergebnisdarstellung

In der folgenden Abbildung sind die Charakteristika der einzelnen Studien dieser Metaanalyse dargestellt.

Table I. Characteristics of included studies.

Study	Design	n	Patients	Intervention	Outcomes
Herbst <i>et al</i> (21)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase III trial	1079	CT-naïve advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	GP concurrent with Erl or placebo and followed by Erl or placebo	OS, TTP, ORR, safety, duration of response
Gatzemeier <i>et al</i> (20)	Multi-center, randomized placebo-controlled, double-blind, phase III trial	1172	CT-naïve unresectable or recurrent or advanced (stage III or IV) NSCLC	PC concurrent with Erl or placebo and followed by Erl or placebo	OS, TTP, ORR, QOL, safety, duration of response
Mok <i>et al</i> (30)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase II trial	154	Previously untreated advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Sequential Erl or placebo and CT, followed by Erl or placebo	NPR, RR, OS, PFS, safety, duration of response
Cappuzzo <i>et al</i> (16)	Multi-center, randomized placebo-controlled phase III trial	889	Unresectable or advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Maintenance Erl vs. placebo after 4 cycles of standard platinum-doublet CT	PFS, OS, safety, QOL
Perol <i>et al</i> (32)	Randomized, three group phase III trial	310	Stage IIIB or IV NSCLC	Maintenance Erl vs. Gem vs. observation after 4 cycles	PFS, OS, safety symptom control of GP
Kabbinavar <i>et al</i> (31)	Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial	768	Previously untreated recurrent or advanced (stage IIIB or IV) NSCLC	Maintenance Erl plus Bev vs. after 4 cycles of first-line CT combined Bev	PFS, OS, safety

NSCLC, non-small cell lung cancer; CT, chemotherapy; GP, gemcitabine + cisplatin; PC, paclitaxel + carboplatin; Erl, erlotinib; Bev, bevacizumab; Gem, gemcitabin; RR, response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TTP, time to progression; NPR, non-progression rate; QOL, quality of life.

Ergebnisse zum PFS:

The meta-analysis showed a longer PFS in patients who received erlotinib as maintenance therapy [random effects: HR=0.79 (95% CI=0.68-0.91); P=0.001; NNT=5], showing a high heterogeneity level [$\chi^2=24.86$, df=5 (P=0.0001); I²=80%].

Ergebnisse zum OS:

The OS was slightly longer for patients who received erlotinib as maintenance therapy [fixed effect: HR=0.93 (95% CI=0.87-1.00); P=0.04; NNT=15] with

moderate heterogeneity [$\chi^2=7.42$, $df=5$ ($P=0.19$); $I^2=33\%$]. However, the random effects model indicated **no significant difference** [random effects: HR=0.93 (95% CI=0.86-1.02); $P=0.12$].

Nach Ausschluss der beiden Studien, in denen Erlotinib zusätzlich zu einer platinbasierten Chemotherapie verabreicht wurde, ergab sich ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben von [fixed effects: HR=0.88 (95% CI=0.81-0.96); $P=0.003$; NNT=8] ohne die zuvor beobachtete Heterogenität [$\chi^2=2.44$, $df=3$ ($P=0.49$); $I^2=0\%$].

Ergebnisse zur ORR:

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der ORR zwischen der Erlotinib und der Kontrollgruppe [random effects OR=1.39; (95% CI=1.00-1.94); $p=0,05$].

Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten:

The group receiving erlotinib had a higher incidence of anemia [fixed effect: RR=1.36; (95% CI=1.06-1.75); $P=0.02$]. No difference was observed in patients with other hematological toxicities including neutropenia, thrombocytopenia and leukopenia.

With regard to the non-hematological toxicities, patients receiving erlotinib experienced a significantly higher incidence of diarrhea, skin toxicity and renal impairment with a pooled HR of 5.10 [fixed effect: (95% CI=3.20-8.14); $P<0.00001$], 17.67 [fixed effect: (95% CI=9.22-33.86); $P<0.00001$] and 4.84 [fixed effect: (95% CI=2.09-11.18); $P=0.0002$], respectively.

There was no significant difference in the incidence of treatment-related deaths [fixed effect: RR=1.51 (95% CI=0.73-3.12); $P=0.27$].

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Erlotinib produced significant clinical benefits with acceptable toxicity as a maintenance strategy in patients with unresectable NSCLC, particularly when sequentially administered with chemotherapy. However, more well-designed randomized control trials (RCTs) are required to identify patients that may derive greater benefits from maintenance with erlotinib, and whether the use of erlotinib as maintenance therapy is more efficient than second-line treatment should also be investigated.

Limits:

Due to limited data, we failed to perform pooled analyses of quality-of-life and cost-effectiveness, which are useful for doctors to determine whether the involved patients should receive maintenance therapy or a 'treatment holiday'. Subsequent therapy may affect the OS of patients, but this issue was not analyzed in the present study. In addition, the number of included studies is small with little difference in design and one study did not achieve the mature OS data.

5. Hinweise der FBMed

Keine Hinweise auf Publikationsbias (Egger test, $p > 0,05$)

Vier Studien wiesen eine hohe Qualität auf (6-7 Qualitätskriterien erfüllt) und zwei Studien eine moderate Qualität (4-5 Qualitätskriterien erfüllt)

Zhang et al., 2012:

Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis [89]

1. Fragestellung

To systematically evaluate **pemetrexed/platinum** as firstline treatment for advanced NSCLC.

2. Methodik

Population:

patients with stage IIIB or stage IV NSCLC. First-line

Intervention:

pemetrexed/platinum

Komparator:

gemcitabine/platinum

Endpunkte:

OS, toxicity

Methode:

systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum:

up to 2010

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

3 (n= 2 412)

3. Ergebnisdarstellung

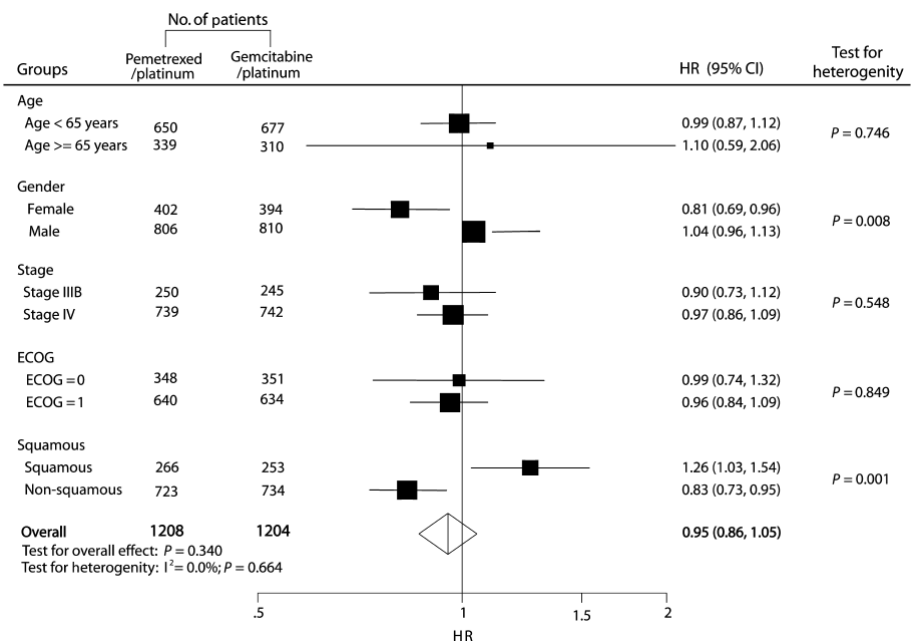
Table 4 Characteristics of the trials included in the meta-analysis

Study	Total accrual	Treatment dose and schedule	Stage IV (%)	ECOG PS= 2 (%)	Non-squamous (%)	Female (%)	Median OS (95% CI) (month)	1-year survival rate (%)	2-year survival rate (%)
Scagliotti et al. (2008) ⁷	1725	Pemetrexed 500 mg/m ² plus cisplatin 75 mg/m ² on d1, every 3 weeks for up to six cycles	76.2	0	71.7	29.8	10.3 (9.8, 11.2)	43.5	18.9
		Gemcitabine 1,250 mg/m ² on d1 and d8, plus cisplatin 75 mg/m ² on d1, every 3 weeks for up to six cycles	75.7	0	73.5	29.9	10.3 (9.6, 10.9)	41.9	14.0
Gronberg et al. (2009) ⁸	436	Pemetrexed 500 mg/m ² plus carboplatin AUC5 on d1, every 3 weeks for up to four cycles	71	22	74	44	7.3 (6.1, 8.6)	34	NR
		Gemcitabine 1,000 mg/m ² on d1 and d8, plus carboplatin AUC5 on d1, every 3 weeks for up to four cycles	72	23	77	41	7.0 (5.8, 8.2)	31	NR
Zhang et al. (current study)	251	Pemetrexed 500 mg/m ² plus cisplatin 75 mg/m ² on d1, every 3 weeks for up to six cycles	64.6	0	82.7	38.6	15.3 (12.2, 18.9)	59.6	27.3
		Gemcitabine 1,000 mg/m ² on d1 and d8, plus cisplatin 75 mg/m ² on d1, every 3 weeks for up to six cycles	71.8	0	80.6	37.9	16.9 (14.6, 20.3)	65.9	27.9

AUC, area under concentration-time curve; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NR, not reported; OS, overall survival.

Overall survival:

- Overall population: no statistically significant difference
- Female population: statistically significant difference in favor of pemetrexed/platinum (HR 0.81; 95% CI 0.69–0.96, significant heterogeneity)
- Non squamous cell lung cancer: statistically significant difference in favor of pemetrexed/platinum (HR 0.83; 95% CI 0.73–0.95, significant heterogeneity)
- Squamous cell lung cancer: statistically significant difference in favor of gemcitabine/platinum (HR 1.26; 95% CI 1.03–1.54, significant heterogeneity)



Pooled treatment effect on overall survival within the major patient subgroups, as determined by meta-analysis. ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Toxicity: pemetrexed-platinum treatment was associated with significantly lower ORs for leukopenia (OR 0.43; 95% CI 0.29-0.65; $p < 0.0001$), thrombocytopenia (OR 0.28; 95% CI 0.21–0.37; $p < 0.001$) and neutropenia (OR 0.57; 95% CI 0.45–0.74; $p < 0.001$).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The meta-analysis confirmed that the histological subtype of lung cancer is an important predictor of treatment efficacy.

Zhang JW et al., 2014:

The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of advanced non—small cell lung cancer [88]

1. Fragestellung

To understand the impact of PBC and EGFR-TKIs on NSCLC prognosis, we evaluated the association between the receipt of both regimens and overall survival (OS)

evaluate the association between the receipt of both regimens and overall survival (OS)

2. Methodik

Population:

advanced NSCLC

Interventionen:

- platinum-based doublet chemotherapy (PBC)
- epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs)

Komparator:

Plazebo

Endpunkte:

OS

Suchzeitraum:

2001 bis 02/2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

15 (11456)

Nur: prospective, randomized, controlled phase III clinical trials (und: the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs was available in the trial and OS was reported)

Qualitätsbewertung der Studien:

k.A.

Heterogenitätsuntersuchungen:

k.A.

3. Ergebnisdarstellung**Table 1. Characteristics of the trials included in the analysis**

First author/year	Study regimens	No. of Pts	PS (%)		Median age (years)	Stage (%)		PFS (months)	Female (%)
			0-1	≥ 2		IIIB	IV		
Mok TS/2010 [22]	Gefitinib	609	90	10	57	24.6	75.4	5.7	79.5
	TC	608	89.3	10.7	57	23.8	76.2	5.8	79.1
Okamoto I/2010 [21]	TC	281	100	0	63	24.2	75.8	4.8	23.5
	Carboplatin + S-1	282	100	0	64	24.1	75.9	4.1	23.0
Kubota K/2008 [22]	GN followed docetaxel ^a	196	100	0	64	17.0	83	5.5	27.0
	TC	197	100	0	65	17.0	83	5.8	31.0
Ohe Y/2007 [23]	IP	145	100	0	62	21.4	78.6	4.7	33.1
	TC	145	100	0	63	19.3	80.7	4.5	31.7
	GP	146	100	0	61	20.5	79.5	4.0	30.8
	NP	145	100	0	61	17.9	82.1	4.1	30.3
Kubota K/2004 [24]	DP	151	96	4	63	0	100	-	35.8
	Vindesine + cisplatin	151	96.7	3.3	64	0	100	-	31.8
Han JY/2012 [24]	Gefitinib	159	91.2	8.8	57	10.7	89.3	5.8	88.0
	GP	150	90.7	9.3	56.5	9.3	90.7	6.4	89.3
Lara PN Jr/2011 [25]	TC + vandimezan	649	99.7	-	62	8.2	91.8	5.5	37.9
	TC + placebo	650	98.8	-	61	9.1	90.9	5.5	37.7
Reck M/2010 [26]	Placebo + GP	347	100	0	59	23.0	77	6.1	36.0
	Bevacizumab7.5 + GP	345	100	0	57	22.0	78	6.7	35.0
	Bevacizumab15 + GP	351	100	0	59	23.0	77	6.5	38.0
Lynch TJ/2010 [27]	TC + C225	338	98	2	64	12.0	88	4.4	43.0
	TC	338	99	1	65	14.0	86	4.24	40.0
Pirker R/2009 [28]	NP + cetuximab	557	83	17	59	6.0	94	4.8	31.0
	NP	568	82	18	60	6.0	94	4.8	29.0
Tan EH/2009 [29]	NP	194	62.1	37.9	59.4	19.5	80.5	4.9	26.8
	DP	196	62.3	37.7	62.1	15.2	84.8	5.1	23.6
Scagliotti GV/2008 [3]	GP	830	99.9	NA	61.1	24.3	75.7	5.1	29.9
	AP	839	99.8	NA	61	23.8	76.2	4.8	29.8
Ramrau R/2008 [40]	Bexarotene + NP	311	100	0	61	17.0	83.0	4.3	28.0
	NP	312	100	0	61	19.0	81.0	5.0	28.0
Blumenschein GR Jr /2008 [41]	TC + bexarotene	306	100	0	63	13.0	87.0	4.1	34.0
	TC	306	100	0	63	13.0	87.0	4.9	34.0
Sandler A/2011 [42]	TC + bevacizumab	417	100	0	NA	22.0	78.0	6.2	50.0
	TC	433	100	0	NA	26.0	74.0	4.5	42.0

The OS was positively correlated with the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs ($r = 0.797$, $P < 0.001$).

The correlation was obvious in the trials in Asian populations ($r = 0.936$, $P < 0.001$) but was not statistically significant in the trials in predominantly Caucasian populations ($r = 0.116$, $P = 0.588$).

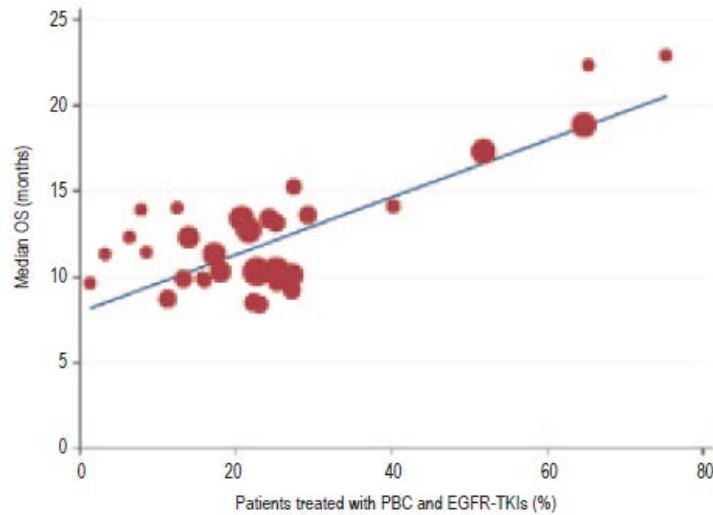


Figure 2. Linear regression curve showing positive correlation between the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs during the course of treatment and the OS ($r = 0.797$, $R^2 = 0.636$, $P < 0.001$) in all selected trials. Mathematic equation of regression (based on a weighted model): $OS \text{ (months)} = 8.01 + 16.7 \times (\text{percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs})$.

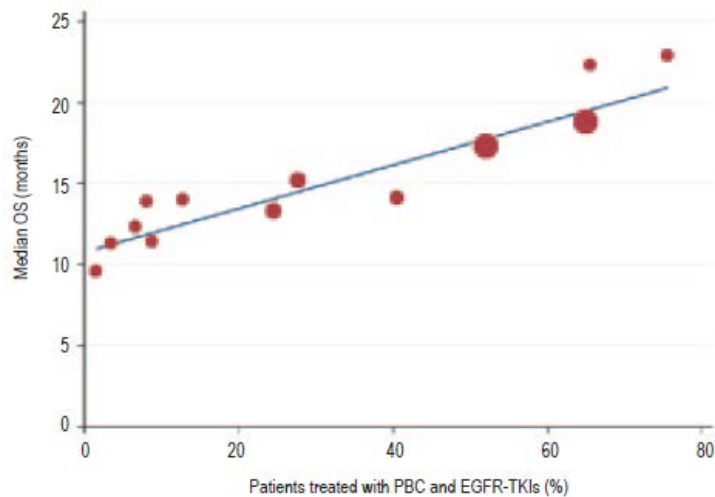


Figure 3. Linear regression curve showing positive correlation between the percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs during the course of treatment and the OS ($r = 0.936$, $R^2 = 0.876$, $P < 0.001$) in Asian trials. Mathematic equation of regression (based on a weighted model): $OS \text{ (months)} = 10.82 + 13.42 \times (\text{percentage of patients treated with both PBC and EGFR-TKIs})$.

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>These results suggest that treatment with PBC and EGFR-TKIs may provide a survival benefit to patients with advanced NSCLC, highlighting the importance of having both modalities available for therapy.</p>
<p>Zhao N et al., 2014:</p> <p>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 [90]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We sought to evaluate the effectiveness of EGFR-TKI as second-line treatment in EGFR wild-type NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: previously treated advanced NSCLC with wild-type EGFR</p> <p>Intervention: EGFR TKIs</p> <p>Komparator: chemotherapy</p> <p>Endpunkte: progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR)</p> <p>Suchzeitraum: bis 07/ 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6/990 (5 phase III)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: χ^2-based Q test; $p > 0,05$ indicates low heterogeneity; $p \leq 0,05$ reflects high heterogeneity, if significant random-effects model used, if not significant FEM used</p> <p>„Publication bias“: tested by funnel plot</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> all studies reached Jadad score of 3 <p><u>PFS</u> (EGFR-TKIs vs. chemotherapy)</p> <ul style="list-style-type: none"> HR 1,37; 95 % KI 1,20 – 1,56; $p < 0,00001$ – in the second-/third-line treatment of EGFR wild-type NSCLC, PFS significantly inferior in EGFR-TKI group compared with chemotherapy group gefitinib and erlotinib significantly inferior to chemotherapy

	<ul style="list-style-type: none"> • erlotinib vs. chemotherapy: HR 1,37; 95 % KI 1,16 – 1,63, p = 0,0003 • gefitinib vs. chemotherapy: HR 1,35; 95 % KI 1,10 – 1,67, p = 0,004 • head-to-head trials: results favored chemotherapy more obviously (HR 1,53; 95 % KI 1,29 – 1,81; p < 0.00001) • subgroup trials, which had only subgroup analyses for EGFR wild-type patients: PFS not significantly different (HR 1,16; 95 % KI 0,94 – 1,43; p = 0,17) <p><u>OS and ORR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • equal results <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Chemotherapy improves PFS significantly but not OS, compared with EGFR-TKIs as a second-line treatment in advanced NSCLC with wild-type EGFR. Whether EGFR-TKIs should be used in EGFR wild-type patients should be considered carefully.</p> <p><i>Hinweise durch FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>study quality not further discussed</i> • <i>no evidence of publication bias</i>
<p>Zhong N et al., 2013:</p> <p>Chemotherapy Plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [91]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of chemotherapy plus BSC versus BSC alone on survival of patients with NSCLC.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with NSCLC (Stage III/IV or advanced)</p> <p>Intervention: chemotherapy and BSC</p> <p>Komparator: BSC alone</p> <p>Endpunkte: OS or treatment-related mortality</p> <p>Suchzeitraum: Nicht angegeben</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 RCTs (4 135)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>The quality of the trials was also assessed by pre-defined criteria using Jadad score</p>

Heterogenitätsuntersuchungen:

Durchgeführt (Sensitivitätsanalysen)

3. Ergebnisdarstellung

Die folgende Abbildung stellt die Charakteristika der ausgewerteten Studien dar, inklusive der jeweils verglichenen Interventionen und der Bewertung der Studien nach Jadad-Score.

Table 1. Design and characteristic of trials included in our meta-analysis.

Source	No. of patients	Sex (male, %)	Mean age, y	Stage of disease	Intervention	Jadad score
H Anderson [17]	300	63.3	64.5	Locally advanced and metastatic NSCLC	Gemcitabine plus BSC; BSC	3
The ELCVIS Group [18]	154	87.0	74.0	IIIB or IV NSCLC	Vinorelbine; BSC	4
RL Woods [19]	188	81.9	61.0	Advanced NSCLC	Cisplatin and vindesine; BSC	2
By Frances A [8,20]	204	67.2	61.0	IIIA, IIIB or IV NSCLC	Docetaxel; BSC	4
M Ranson [21]	157	75.0	64.0	IIIB or IV NSCLC	Paclitaxel Plus BSC; BSC	3
SG Spiro [22]	725	65.5	74.0	Advanced NSCLC	cisplatin-based chemotherapy plus BSC; BSC	4
L Paz-Ares [23]	539	58.1	61.3	IIIB or IV NSCLC	Pemetrexed plus BSC; BSC	4
T Ciuleanu [24]	663	73.0	60.5	IIIB or IV NSCLC	Pemetrexed plus BSC; placebo plus BSC	5
K Roszkowski [25]	207	81.6	59.3	metastatic or non-resectable localized NSCLC	Docetaxel plus BSC; BSC	2
M Helsing [26]	150	59.0	64.0	Advanced NSCLC	Carboplatin, Etoposide plus BSC; BSC	3
G Cartel [27]	102	73.0	56.6	Stage IV NSCLC	Cisplatin, cyclophosphamide, mitomycin plus BSC; BSC	2
S Kaasa [28]	87	79.3	62.0	Inoperable, extensive NSCLC	Cisplatin, etoposide; symptomatic treatment	3
BR Cellerino [29]	123	96.7	60.5	Advanced NSCLC	Cyclophosphamide, epirubicin, cisplatin, methotrexate, etoposide, and lomustine; BSC	2
PA Ganz [30]	48	89.6	NG	advanced metastatic NSCLC	Cisplatin, vinblastine plus BSC; BSC	2
BE Rapp [31]	137	74.5	NG	Advanced NSCLC	vindesine and cisplatin/cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin; BSC	1
MH Cullen [32]	351	72.4	63	Unresectable NSCLC	Mitomycin, ifosfamide, cisplatin plus palliative care; palliative care	2

Ergebnisse zum Overall Survival:

Von den 16 Studien konnten aus 13 Studien Ergebnisse zum OS ermittelt werden. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Chemotherapie plus BSC versus BSC allein (HR, 0.76; 95%CI, 0.69–0.84; $P < 0.001$) bei geringer Heterogenität ($I^2 = 24\%$, $p = 0,201$).

Ergebnisse zu Nebenwirkungen/Unerwünschten Ereignissen:

Overall, we noted that treatment with chemotherapy plus BSC were associated with significant increase in the risks of neutropenia (RR, 31.01; 95%CI, 10.71–89.75; $P < 0.001$, $I^2 = 0\%$), leukopenia (RR, 11.49; 95%CI, 3.50–37.69; $P < 0.001$, $I^2 = 14\%$), anemia (RR, 3.85; 95%CI, 1.58–9.38; $P = 0.003$, $I^2 = 12\%$), infection (RR, 2.10; 95%CI, 1.04–4.25; $P = 0.04$, $I^2 = 10\%$), nausea/vomiting (RR, 3.82; 95%CI, 1.31–11.14; $P = 0.01$, $I^2 = 47\%$), alopecia (RR, 15.84; 95%CI, 1.05–239.49; $P < 0.05$, $I^2 = 80\%$), and ankle swelling (RR, 2.64; 95%CI, 1.61–4.33; $P < 0.001$, $I^2 = 0\%$). No other significant differences were identified between the effects of chemotherapy plus BSC and BSC alone.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Chemotherapy plus BSC increased the OS and reduced the 6-month, 12-month, and 2-year mortality of NSCLC patients.

Since nearly all the trials in our study included patients with stage III/IV disease or advanced NSCLC, the conclusions should be applicable only to patients with advanced or metastatic NSCLC.

Limits:

First, inherent assumptions were made for all meta-analyses, because the analyses used pooled data, either published or provided by the individual study; individual patient data or original data were unavailable, which did not allow us to perform more detailed analyses and to obtain more comprehensive results.

Second, treatments given in those trials included second generation, third generation, and the fourth generation chemotherapy regimens, which prevented us from exploring the association between the type of chemotherapy and survival outcomes.

Third, heterogeneity among the trials is another limitation of our study. We applied a random-effect model that took possible heterogeneity into consideration and performed subgroup analyses based on several important factors to further explore the source of heterogeneity.

Fourth, data on progression-free survival were rarely available in these trials; therefore, no conclusions could be drawn.

5. Hinweise der FBMed

Kein Suchzeitraum angegeben

Es wird nicht dargestellt, welche Interventionen unter BSC subsummiert waren

<p>Scottish Inter-collegiate Guidelines Network (SIGN), 2014: Management of lung cancer [69]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In patients with NSCLC (locally advanced or metastatic disease), what is the most effective second line systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, EGFR Inhibitors)?</p> <p>Outcomes: Overall survival, progression-free survival, toxicity, quality of life</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>systematische Recherche und Bewertung der Literatur, Entwicklung durch multidisziplinäre Gruppe von praktizierenden klinischen ExpertInnen, Expertenreview, öffentliche Konsultation</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>2005 - 2012</p> <p>LoE/GoR:</p> <p>Vgl. Anlage 1 dieser Synopse</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Empfehlung zur gesuchten Indikation • Hintergrundtext (siehe unten) ohne Quellenangaben
	<p>Empfehlungen</p> <p>First line treatment</p> <p><u>Kernempfehlung</u></p> <p>Systemische Therapie: First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising <i>EGFR</i> mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A)</p> <p><u>Molecular testing of predictive biomarkers in patients with NSCLC</u></p> <p>... Other molecular abnormalities which may be tested for include anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement Drugs targeting these mutations are at various stages of development.</p> <p><u>First line therapy for patients with stage IIIB and IV NSCLC</u></p> <p>Results from a meta-analysis and systematic review demonstrate the benefit of SACT for patients with advanced non-small cell lung cancer (absolute improvement in survival of 9% at 12 months versus control). (LoE 1++)</p> <p>Burdett S, Stephens R, Stewart L, Tierney J, Auperin A, Le Chevalier T, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. <i>J Clin Oncol</i> 2008;26(28):4617-25.</p>

Four randomised trials of single agent SACT (gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and vinorelbine) versus best supportive care (including radiotherapy) in patients with advanced NSCLC reveal a trend to improved quality of life with increased survival in three of the four studies. **(LoE 1+)**

Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer - a randomised trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer*. . *Br J Cancer* 2000;83(4):447-53.

Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(13):1074-80.

Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2000;27(3):145-57.

Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*. *Oncologist* 2001;6(Suppl 1):4-7.

No particular combination of these agents in regimens with platinum has been shown to be more effective. **(LoE 1+)**

Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced nonsmall- cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-8.

Standard treatment is in four cycles, and exceptionally six cycles. Continuing beyond four cycles may increase progression-free survival but at the expense of an increase in toxicity and worse quality of life without any significant gain in survival. **(LoE 1+/1++)**

Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5(2):260-74.

Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Sasse AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(4):601-7.

In patients who have advanced disease and a performance status <2 at the time of diagnosis of NSCLC, first line treatment should be offered according to histology. Patients with non-squamous histology demonstrated a superior survival when treated with cisplatin and pemetrexed compared with cisplatin and gemcitabine (hazard ratio (HR) 0.84, 95% CI 0.74 to 0.96, p=0.011). Patients with squamous histology do not benefit from pemetrexed/platinum combination. **(LoE 1+)**

Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3541-51.

Scagliotti GV, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, Martins R, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2298-303.

In patients with adenocarcinoma, overall survival was statistically superior for cisplatin/pemetrexed versus cisplatin/gemcitabine (n=847; 12.6 v 10.9 months). **(LoE 1+)**

Scagliotti GV, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, Martins R, et al. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* 2009;45(13):2298-303.

EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective as first line treatment of advanced NSCLC in patients with sensitising *EGFR* mutations. The optimum treatment is orally delivered single agent therapy. TKIs significantly increased progression-free survival (PFS) (HR 0.45, 95% CI 0.36 to 0.58, $P < 0.0001$) over SACT.230 In a European trial, the median PFS was 9.4 months in the erlotinib (TKI) group and 5.2 months in the doublet SACT group, (HR 0.42, 95% CI 0.27 to 0.64), $p < 0.0001$. **(LoE 1+)**

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive

non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.

Recommendations

- First line single agent tyrosine kinase inhibitors should be offered to patients with advanced NSCLC who have a sensitising *EGFR* mutation. Adding combination systemic anticancer therapy to a TKI confers no benefit and should not be used. (A)
- Patients who have advanced disease, are performance status 0-1, have predominantly nonsquamous NSCLC and are *EGFR* mutation negative should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin and pemetrexed. (A)
- All other patients with NSCLC should be offered combination systemic anticancer therapy with cisplatin/carboplatin and a third generation agent (docetaxel, gemcitabine, paclitaxel or vinorelbine). (A)
- Platinum doublet systemic anticancer therapy should be given in four cycles; it is not recommended that treatment extends beyond six cycles. (A)

second line therapy

In patients who are $PS \leq 2$ at the time of progression of their advanced NSCLC, second line treatment with single agent docetaxel, erlotinib or PEM improve survival rates compared to BSC. **(LoE 1+)**

Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, et al. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. A systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009;135(6):1596-609.

Second line docetaxel improved time to progression, survival and quality of life. Patient's opioid requirements and weight loss were reduced with docetaxel compared to BSC only. This was clearest in the patients who received 100 mg/m² rather than 75 mg/m² every three weeks, however the higher dose was associated with more overall toxicity, and is not recommended as standard. **(LoE 1+)**

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell

	<p>lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18(10):2095-103.</p> <p>Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomised phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000;18(12):2354-62.</p> <p>Weekly docetaxel is not recommended over three-weekly due to increased toxicity. (LoE 1+)</p> <p>Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, Tamburini E, Agli LL, Tombesi P, et al. Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer: A critical review of literature. Rev Recent Clin Trials 2009;4(1):27-33.</p> <p>Randomised evidence does not support the use of combination SACT as second line treatment for patients with advanced NSCLC based on an increase in toxicity without any gain in survival. (LoE 1++)</p> <p>Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wouters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27(11):1836-43.</p> <p>Second line erlotinib improves overall survival compared to BSC in patients with NSCLC. Median survival was improved with moderate toxicity. The response rate was 8.9% in the erlotinib group and less than 1% in the placebo group (p<0.001); the median duration of the response was 7.9 months and 3.7 months, respectively. Progression-free survival was 2.2 months and 1.8 months, respectively (HR 0.61, adjusted for stratification categories; p<0.001). Overall survival was 6.7 months and 4.7 months, respectively (HR 0.70; p<0.001) in favour of erlotinib. (LoE 1++)</p> <p>Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: A systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol 2006;1(9):1042-58.</p> <p>Compared with single agent docetaxel, treatment with PEM resulted in clinically equivalent efficacy outcomes, but with significantly fewer side effects in the second-line treatment of patients with advanced predominantly non-squamous cell NSCLC.</p> <p><u>Recommendations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Second line systemic anticancer therapy with single agent docetaxel or erlotinib should be considered for patients with performance status 0-2 recurrent NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. (A) • Second line systemic anticancer therapy with pemetrexed should be considered for patients with advanced non-squamous cell NSCLC who have been previously treated with first line SACT for advanced disease. (A)
<p>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013:</p>	<p>Fragestellung</p> <p>What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC?</p> <hr/> <p>Methodik</p>

<p>Non-small cell lung cancer stage IV [3]</p>	<p>Grundlage der Leitlinie: systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p>Suchzeitraum: bis 2013</p> <p>LoE/GoR: no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i> • <i>Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</i> • <i>no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline</i> • <i>authors have not been remunerated for their contributions</i> • <i>Some members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team are involved in research funded by industry or have other such potential conflicts of interest. However the developers of this guideline are satisfied it was developed in an unbiased manner.</i>
	<p>Freitext/Empfehlungen</p> <p><u>Recommendations</u></p> <p>...</p> <p>8. Second-line or subsequent chemotherapy options for advanced NSCLC include single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single agent treatment with a drug that has not been previously used.</p> <p>9. Crizotinib has been approved for second-line treatment of patients who are positive for ALK-rearrangements from the pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) and has also been approved for provincial coverage in Alberta.</p> <p>...</p> <p><u>Discussion and literature</u></p> <p>Second-line chemotherapy</p> <p>The Alberta Provincial Thoracic Tumour Team recommends therapy with single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single-agent PEM for patients with adenocarcinoma tumour histology in the second-line treatment of advanced NSCLC</p>

(recommendation #8). All three agents have been reported to produce similar rates of response and overall survival, therefore the choice of which agent to use will depend on the patient's tumour histology, comorbidities, toxicity from previous treatments, risk for neutropenia, smoking history, and patient convenience and preference.

85. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2008;13 Suppl 1:28-36.

86. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. May 2000;18(10):2095-2103.

87. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. Jun 2000;18(12):2354-2362.

88. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. Feb 2004;43(2):183-194.

89. Gridelli C, Gallo C, Di Maio M, et al. A randomised clinical trial of two docetaxel regimens (weekly vs 3 week) in the second-line treatment of non-small-cell lung cancer. The DISTAL 01 study. *Br J Cancer*. Dec 13 2004;91(12):1996-2004.

90. Camps C, Massuti B, Jimenez A, et al. Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial. *Ann Oncol*. Mar 2006;17(3):467-472.

91. Chen YM, Shih JF, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J. A randomized trial of different docetaxel schedules in non-small cell lung cancer patients who failed previous platinum-based chemotherapy. *Chest*. Apr 2006;129(4):1031-1038.

92. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol*. Nov 20 2005;23(33):8389-8395.

93. Gervais R, Ducolone A, Breton JL, et al. Phase II randomised trial comparing docetaxel given every 3 weeks with weekly schedule as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. Jan 2005;16(1):90-96.

94. Lai CL, Tsai CM, Chiu CH, et al. Phase II randomized trial of tri-weekly versus days 1 and 8 weekly docetaxel as a second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. Dec 2005;35(12):700-706.

95. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, 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*. Apr 10 2007;25(11):1377-1382.

96. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. May 1 2004;22(9):1589-1597.

97. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist*. Mar 2009;14(3):253-263.

98. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. Sep 20 2006;24(27):4405-4411.

99. Vansteenkiste J, Solomon B, Boyer M, et al. Everolimus in combination with pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy: a phase I study using a novel, adaptive Bayesian dose-escalation model. *J Thorac Oncol*. Dec 2011;6(12):2120-2129.

100. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. Jul 14 2005;353(2):123-132.

101. Florescu M, Hasan B, Seymour L, Ding K, Shepherd FA. A clinical prognostic index for patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *J Thorac Oncol.* Jun 2008;3(6):590-598.

102. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Esteban E. Erlotinib versus docetaxel or pemetrexed as second-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) and poor prognosis: efficacy and safety results from the phase III TITAN study. . In: *Oncol JT*, ed. Vol 52010.

103. LeCaer H, Greillier L, Corre R, et al. A multicenter phase II randomized trial of gemcitabine followed by erlotinib at progression, versus the reverse sequence, in vulnerable elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0505 study). *Lung Cancer.* Jul 2012;77(1):97-103.

104. Parikh PM, Vaid A, Advani SH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of single-agent oral talactoferrin in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer that progressed after chemotherapy. *J Clin Oncol.* Nov 1 2011;29(31):4129-4136.

105. Azzoli CG, Patel JD, Krug LM, et al. Pralatrexate with vitamin supplementation in patients with previously treated, advanced non-small cell lung cancer: safety and efficacy in a phase 1 trial. *J Thorac Oncol.* Nov 2011;6(11):1915-1922.

Treatments for ALK-Positive Rearrangements

EML4-ALK fusion gene is present in approximately two to seven percent of such tumours, and is mutually exclusive with K-Ras and EGFR mutations.

112. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* Aug 2 2007;448(7153):561-566.

ALK translocations have been noted in never-smokers, patients with adenocarcinoma and younger patients.

113. Kim DW, Ahn MJ, Shi Y, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Paper presented at: 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology 2012.

Patients with ALK translocations appear to be less sensitive to EGFR inhibitors and standard CT than those without.

114. Ramalingam SS, Owonikoko TK, Khuri FR. Lung cancer: New biological insights and recent therapeutic advances. *CA Cancer J Clin.* Mar-Apr 2011;61(2):91-112.

In a recent phase I study, Kwak and colleagues reported a response rate of 57 percent and a stable disease rate of 33 percent in 82 patients with advanced NSCLC who were treated with second-, third-, or fourth-line crizotinib.

115. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* Oct 28 2010;363(18):1693-1703.

Lee et al conducted a retrospective analysis of 1 166 patients to investigate outcome rates of patients with advanced NSCLC who were managed in the pre-ALK inhibitor era. OS rates were compared across three groups: patients who were ALK-positive, patients who were EGFR-positive and patients who were ALK and EGFR wild types. The median OS rates in these groups were 12.2 months, 29.6 months and 19.3 months, respectively. Median PFS rates were similar in all groups although PFS rates for patients who received EGFR TKIs was shorter in ALK-positive patients compared to other groups.

116. Lee JK, Park HS, Kim DW, et al. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. Jul 15 2012;118(14):3579-3586.

In the pre ALK-inhibitor era, therefore, ALK-positive patients experienced shorter survival on par with wild type patients. In addition, ALK-positive patients were more resistant to EGFR TKI treatment than wild type patients.

Recently, a phase II clinical trial by Kim et al (see above) and a phase III clinical trial by Shaw et al. investigated the efficacy and safety of crizotinib; building off the results from an earlier phase I, single-arm clinical trial by Camidge et al. In the study by Kim et al, published as an abstract at the ASCO 2012 conference, patients with ALK-positive NSCLC were given 250mg BID crizotinib in three-week cycles. An ORR of 53% and 12-week DCR of 85% was observed with a median PFS of 8.5 months. Significant improvements in post-treatment pain, cough, and global QoL were reported. In the phase III clinical trial conducted by Shaw et al, also published as an abstract, this time at the ESMO 2012 conference, crizotinib was compared to standard CT for advanced NSCLC. Like before, 250mg BID crizotinib was administered to 173 patients with another 174 patients receiving either 500mg/m² PEM (57%) or 75mg/m² docetaxel (41%). Crizotinib prolonged PFS to median of 7.7 months from 3 months for those treated with standard CT (HR 0.49, CI 0.37-0.64, p<0.0001). The ORR was significantly higher in those treated with crizotinib (65% vs. 20%; p<0.0001). The OS data were still not mature. As there was significant crossover from the standard CT group to the crizotinib group it is possible that OS results may not significantly differ. That said, however, the authors believe crizotinib should be the new standard of care for individuals with ALK-positive advanced NSCLC.

117. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007). Paper presented at: Congress of the European Society for Medical Oncology 20122012.

118. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. Oct 2012;13(10):1011-1019.

As a result of these, and other promising results, the US FDA have approved crizotinib for patients with ALK-positive advanced or metastatic NSCLC.

119. Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, et al. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. *Lung Cancer*. 2012;75(1):66-72.

The results of these early trials are promising, and, along with other clinical trials currently underway, may strengthen support for the role of prospective genotyping in the selection of therapy for patients with advanced NSCLC. Indeed, guidelines from the National Comprehensive Cancer Network and the European Society for Medical Oncology now recommend ALK gene rearrangement testing to better treat those patients with advanced NSCLC who are ALK-positive.

<p>Brodowicz T et al., 2012: Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer [10]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>It is the aim of the present consensus to summarize minimal quality-oriented requirements for individual patients with NSCLC in its various stages based upon levels of evidence in the light of a rapidly expanding array of individual therapeutic options.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: evidence-based consensus from experts from Europe and the United States based on systematic literature search</p> <p>Suchzeitraum: bis 12/2009</p> <p>LoE/GoR: Levels of Evidence [I–V] and Grades of Recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Kein formaler Konsensusprozess beschrieben</i> • <i>Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben</i> • <i>14 author disclosures given, remaining authors have declared no conflicts of interest</i>
	<p>Freitext/Empfehlungen</p> <p><u>second-line systemic therapy</u></p> <p>1 The data from RCTs on second-line therapy are sufficient to recommend either a cytotoxic agent (docetaxel for squamous NSCLC [II,B] or PEM for nonsquamous NSCLC [II,B]) or the EGFR TKI erlotinib [I,B].</p> <p>2 An EGFR TKI should be strongly considered in patients with EGFR-activating mutations in their tumors who have not received it as first-line treatment [II,B]. Sequencing of chemotherapy after EGFR TKIs has not been defined and remains an important open issue.</p> <p>Barlesi F, Jacot W, Astoul P, Pujol JL. Second-line treatment for advanced nonsmall cell lung cancer: a systematic review. Lung Cancer 2006;51(2): 159–172.</p> <p>Weiss GJ, Rosell R, Fossella F et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2007; 18(3): 453–460.</p> <p>Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18(10): 2095–2103.</p> <p>Fossella FV, DeVore R, Kerr RN et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000; 18(12): 2354–2362.</p>

	<p>Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2004; 22(9): 1589–1597.</p> <p>Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated nonsmall-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. <i>Lancet</i> 2008;372(9652): 1809–1818.</p> <p>Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i> 2005; 353(2): 123–132.</p> <p>Thatcher N, Chang A, Parikh P et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). <i>Lancet</i> 2005; 366(9496): 1527–1537.</p> <p>Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. <i>J Clin Oncol</i> 2008; 26(26): 4268–4275.</p> <p>Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr., et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21(20): 3798–3807.</p> <p><u>targeted treatment options</u></p> <p>...</p> <p>3 Patients with EML4-ALK fusion tumors benefit from specific targeted therapy against EML4-ALK fusion. The role of routinely carried out EML4-ALK fusion testing for clinical practice is awaiting the results from ongoing clinical trials.</p> <p>EML4-ALK fusion: The fusion gene EML4-Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) was first reported in NSCLC only a few years ago.</p> <p>Soda M, Choi YL, Enomoto M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. <i>Nature</i> 2007; 448(7153): 561–566.</p> <p>A clinical dose-escalation phase I study with an oral MET and ALK inhibitor PF-02341066 showed for NSCLC patients with tumors harboring an activating ALK gene fusion an objective RR of 64% and a disease control rate of 90%.</p> <p>Bang Y, KE , Shaw AT, Kwak EL. Clinical activity of the oral ALK inhibitor PF-02341066 in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>J Clin Oncol (Meeting Abstracts)</i> 2010; 28: 3.</p> <p>Although the ALK fusion either with EML4 or with other fusion partners is relatively infrequent in NSCLC (4%–5%), there still is a substantial number of patients who might have a significant clinical benefit from this well-tolerated therapy.</p> <p>Choi YL, Soda M, Yamashita Y et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. <i>N Engl J Med</i> 2010; 363(18): 1734–1739.</p>
<p>Ramnath et al., 2013:</p> <p>Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer [67]</p>	<p>Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines</p> <p>1. Fragestellung</p> <p>updates the published clinical trials since the last American College of Chest Physicians guidelines to make treatment recommendations for this controversial subset of patients</p>

2. Methodik

Siehe *Socinski et al., 2013*

Infiltrative Stage III (N2,3) Non-small Cell Lung Cancer

2.3.1.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) non-small cell lung cancer (NSCLC) and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, radiotherapy alone is not recommended (**Grade 1A**) .

2.3.2.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, combination platinum-based chemotherapy and radiotherapy (60-66 Gy) are recommended (**Grade 1A**) .

Remark: Dose escalation of radiotherapy is not recommended (except in a clinical trial).

Remark: For patients with stage IIIB NSCLC, once daily thoracic radiotherapy plus platinum-based doublet chemotherapy is recommended.

2.3.3.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC, performance status 0-1, and minimal weight loss being considered for curative-intent treatment, concurrent chemoradiotherapy is recommended over sequential chemoradiotherapy (**Grade 1A**) .

Remark: We cannot currently recommend for or against induction chemotherapy (ie, before) concurrent chemoradiotherapy, and patients should be referred for clinical trials to answer this question.

Remark: We cannot currently recommend for or against consolidation chemotherapy (ie, after) concurrent chemoradiotherapy, and patients should be referred to clinical trials to answer this question.

2.3.4.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC with a complete response after treatment with concurrent chemoradiotherapy, we suggest that prophylactic cranial irradiation should not be given (outside of a clinical trial) (**Grade 2C**) .

2.3.5.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 0-1 being considered for curative-intent treatment, treatment with neoadjuvant (induction) chemotherapy or chemoradiotherapy followed by surgery is not recommended (**Grade 1C**) .

2.3.6.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and performance status 2 or those with substantial weight loss (> 10%), concurrent

chemoradiotherapy is suggested but with careful consideration of the potential risks and benefits (**Grade 2C**) .

Remark: Patient-related and tumor-related factors can influence the balance of risks vs benefits; patient preferences should also play a significant role.

2.3.7.

In patients with infiltrative stage III (N2,3) NSCLC, performance status 0-1, and minimal weight loss being considered for curative-intent treatment, a platinum-based doublet chemotherapy is suggested (**Grade 2C**).

Remark : An optimal agent to be combined with platinum cannot be defined; one should choose a regimen with an acceptable toxicity profile for the individual patient among several combinations that have demonstrated activity when used concurrently with radiation in stage III NSCLC.

2.3.8.

In patients with symptomatic infiltrative stage III (N2,3) NSCLC and either performance status 3-4, comorbidities, or disease too extensive to treat with curative intent, palliative radiotherapy is recommended. The fractionation pattern should be chosen based on the physician's judgment and patient's needs (**Grade 1C**).

Adjuvant Therapy

4.5.3.

In patients with resected NSCLC (R0) who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging and who have good performance status, adjuvant platinum-based chemotherapy is recommended (**Grade 1A**) .

Remark : We suggest this should typically involve a doublet regimen for 3 to 4 cycles initiated within 12 weeks.

4.5.4.

In patients with R0 resected NSCLC who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging, sequential adjuvant radiotherapy is suggested when concern for a local recurrence is high (**Grade 2C**) .

Remark : Adjuvant postoperative radiotherapy reduces the incidence of local recurrence, but it is unclear whether it improves survival.

Remark: Adjuvant chemotherapy should be used initially followed by radiotherapy; concurrent chemoradiotherapy is not recommended (except in a clinical trial).

4.5.5.

In patients with NSCLC who were found to have incidental (occult) N2 disease (IIIA) despite thorough preoperative staging and were incompletely resected (R1,2), combined postoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy is suggested (**Grade 2C**) .

Remark: Incomplete resection (R1,2) does not appear to confer a survival benefit over no resection.

Socinski et al., 2013:
Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer [74]

Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

1. Fragestellung

to update the previous edition of the American College of Chest Physicians Lung Cancer Guidelines

Stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) is a treatable, but not curable, clinical entity in patients given the diagnosis at a time when their performance status (PS) remains good.

1. Methodik

A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines.

Suchzeitraum:

bis 12/2011

LoE

nicht ausgeführt, lediglich: Documentation and Appraisal Review Tool (DART)

GoR ACCP Grading System

Table 1—Strength of the Recommendations Grading System

Grade of Recommendation	Benefit vs Risk and Burdens	Methodologic Strength of Supporting Evidence	Implications
Strong recommendation, high-quality evidence (1A)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect.
Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Strong recommendation, low-quality evidence (1C)	Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.
Weak recommendation, high-quality evidence (2A)	Benefits closely balanced with risks and burden	Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies	The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B)	Benefits closely balanced with risks and burden	Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies	Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Weak recommendation, low-quality evidence (2C)	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced	Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence	Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate.

Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* . 2013 ; 143 (5) (suppl): 41S - 50S .

Literatursuche:

focused primarily on randomized trials, selected metaanalyses, practice guidelines, and reviews. In addition, phase 2 controlled studies that provided relevant information (eg, for toxicity or particular patient subgroups) were included.

2. Empfehlungen

General Approach

2.1.1. In patients with a good performance status (PS) (ie, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] level 0 or 1) and stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC), a platinum-based chemotherapy regimen is recommended based on the survival advantage and improvement in quality of life (QOL) over best supportive care (BSC) **.(Grade 1A)**

Remark: Patients may be treated with several chemotherapy regimens (carboplatin and cisplatin are acceptable, and can be combined with paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, pemetrexed or vinorelbine)

2.2.2. In patients with stage IV NSCLC and a good PS, two-drug combination chemotherapy is recommended. The addition of a third cytotoxic chemotherapeutic agent is not recommended because it provides no survival benefit and may be harmful. **(Grade 1A)**

First Line Treatment

3.1.1.1. In patients receiving palliative chemotherapy for stage IV NSCLC, it is recommended that the choice of chemotherapy is guided by the histologic type of NSCLC **(Grade 1B)**.

Remark: The use of pemetrexed (either alone or in combination) should be limited to patients with nonsquamous NSCLC.

Remark: Squamous histology has not been identified as predictive of better response to any particular chemotherapy agent.

3.2.1.1. In patients with known epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and stage IV NSCLC, first-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (gefitinib or erlotinib) is recommended based on superior response rates, progression-free survival and toxicity profiles compared with platinum-based doublets **(Grade 1A)** .

3.3.1.1. Bevacizumab improves survival combined with carboplatin and paclitaxel in a clinically selected subset of patients with stage IV NSCLC and good PS (nonsquamous histology, lack of brain metastases, and no hemoptysis). In these patients, addition of bevacizumab to carboplatin and paclitaxel is recommended **(Grade 1A)** .

3.3.1.2. In patients with stage IV non-squamous NSCLC and treated, stable brain metastases, who are otherwise candidates for bevacizumab therapy, the addition of bevacizumab to firstline, platinum-based chemotherapy is a safe therapeutic option **(Grade 2B)** .

Remark : No recommendation can be given about the use of bevacizumab in patients receiving therapeutic anticoagulation or with an ECOG PS of 2.

Maintenance Therapy

3.4.4.1. In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-based therapy (which does not include pemetrexed), treatment with switch maintenance pemetrexed is suggested (**Grade 2B**) .

3.4.4.2. In patients with stage IV NSCLC, switch maintenance therapy with chemotherapy agents other than pemetrexed has not demonstrated an improvement in overall survival and is not recommended (**Grade 1B**) .

3.4.4.3. In patients with stage IV non-squamous NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-pemetrexed therapy, continuation pemetrexed maintenance therapy is suggested (**Grade 2B**) .

3.4.4.4. In patients with stage IV NSCLC who do not experience disease progression after 4 cycles of platinum-based double agent chemotherapy, maintenance therapy with erlotinib is suggested (**Grade 2B**) .

3.5.1.1. In patients with stage IV NSCLC the addition of cetuximab in combination with chemotherapy is suggested not to be used outside of a clinical trial (**Grade 2B**) .

Second and Third Line Treatment

4.1.1. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), second-line treatment with erlotinib or docetaxel (or equivalent single-agent such as pemetrexed) is recommended (**Grade 1A**) .

4.1.2. In patients with stage IV NSCLC who have good PS (ECOG 0-2), third-line treatment with erlotinib improves survival compared with BSC and is recommended (**Grade 1B**) .

Remark: No recommendation can be given about the optimal chemotherapeutic strategy in patients with stage IV NSCLC who have received three prior regimens for advanced disease.

Special Patient Populations and Considerations

5.1.1. In elderly patients (age > 69–79 years) with stage IV NSCLC who have good PS and limited co-morbidities, treatment with the two drug combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is recommended (**Grade 1A**) .

Remark: In patients with stage IV NSCLC who are 80 years or over, the benefit of chemotherapy is unclear and should be decided based on individual circumstances.

6.2.1. For patients with stage IV NSCLC with a PS of 2 in whom the PS is caused by the cancer itself, double agent chemotherapy is suggested over single agent chemotherapy (**Grade 2B**) .

	<p>6.2.2. In patients with stage IV NSCLC who are an ECOG PS of 2 or greater, it is suggested not to add bevacizumab to chemotherapy outside of a clinical trial (Grade 2B) .</p> <p>7.1.1. In patients with stage IV NSCLC early initiation of palliative care is suggested to improve both QOL and duration of survival (Grade 2B) .</p>
<p>Ellis PM et al., 2014:</p> <p>Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline[12]</p>	<p>A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>1. Fragestellungen</p> <p>1. In patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) who have not received any chemotherapy (chemo-naive), is first-line therapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib superior to platinum-based chemotherapy for clinical meaningful outcomes (overall survival, progression-free survival (PFS), response rate and quality of life)?</p> <p>2. In patients with advanced NSCLC who have progressed on platinum-based chemotherapy, does subsequent therapy with EGFR inhibitors gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS? Is there a preferred sequence for second-line therapy with an EGFR inhibitor or chemotherapy?</p> <p>3. In patients with advanced stage IIIB or IV NSCLC who have received initial first-line platinum-based chemotherapy, does maintenance therapy with erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib or icotinib improve overall survival or PFS?</p> <p>4. What are the toxicities associated with gefitinib (Iressa®), erlotinib (Tarceva®), afatinib, dacomitinib or icotinib?</p> <p>Empfehlungen</p> <p>Recommendation 1a</p> <p>First-line therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) is not recommended in unselected (patients who have not undergone mutation testing) or clinically selected populations of patients. Available data would suggest that first-line EGFR TKI is inferior to platinum-based chemotherapy in this group of NSCLC patients.</p> <p>The use of clinical characteristics such as Asian ethnicity, female sex, adenocarcinoma histology and light/never smoking status is not recommended to select patients for first-line EGFR TKI therapy, as this strategy does not reliably select patients who have mutations.</p> <p><i>Key Evidence:</i></p> <p>Twenty-six randomized first-line studies in unselected and clinically selected populations were used to formulate this recommendation. The</p>

results of these trials showed no benefit for the use of an EGFR inhibitor in unselected and clinically selected patients

Recommendation 1b

In patients with EGFR mutation-positive NSCLC, first-line therapy with an EGFR TKI such as gefitinib, erlotinib or afatinib is the preferred treatment compared to platinum-based therapies. There is no evidence to support one EGFR TKI over another, so the decision about which EGFR TKI to use should take into consideration the expected toxicity of the drug as well as the cost. EGFR TKI therapy is associated with higher response rates, longer PFS and improved quality of life.

Qualifying Statement:

There is no clear difference in overall survival. Many patients in these trials randomized to platinum-doublet chemotherapy, crossed over to an EGFR TKI as subsequent therapy. The likely effect of this cross-over is to dilute any survival difference between the groups, making comparison of overall survival less informative.

Key Evidence:

Seven randomized trials and two meta-analyses comprised the evidence base. The trials and meta-analyses based on data from these trials showed that PFS was prolonged in molecularly selected patients when an EGFR was used as first-line treatment.

- Six trials were included in the initial meta-analysis that showed a hazard ratio (HR) of 0.35 (95% confidence interval (CI), 0.28-0.45; $p < 0.00001$).
- A second meta-analysis done on PFS that included subsets of EGFR-positive patients from first-line trials had similar results with an HR of 0.38 (95% CI, 0.31-0.44; $p < 0.00001$).

All seven trials showed a decrease in adverse effects with an EGFR inhibitor compared to chemotherapy.

Recommendation 2

In patients well enough to consider second-line chemotherapy, an EGFR TKI can be recommended as second- or third-line therapy.

There is insufficient evidence to recommend the use of a second EGFR TKI, such as afatinib, in patients whose disease has progressed following chemotherapy and gefitinib or erlotinib, as available data does not demonstrate any improvement in overall survival.

Qualifying Statements:

There are data to support the use of an EGFR TKI in patients who have progressed on platinum-based chemotherapy. Erlotinib is known to improve overall survival and quality of life when used as second- or third-line therapy, in comparison to best supportive care. However, available data would suggest that second-line therapy with either chemotherapy or an

EGFR TKI results in similar PFS and overall survival. Available evidence would support the use of either erlotinib or gefitinib in this situation.

- Data from a randomized phase II trial suggests improved PFS for dacomitinib versus (vs) erlotinib, but these data require confirmation in a phase III trial.
- The Lux Lung 1 study failed to meet its primary outcome of improved overall survival. However, the study showed improved PFS for patients randomized to afatinib and was associated with improvements in lung cancer symptoms.

Key Evidence

Three studies examined an EGFR inhibitor as a second-line treatment against a placebo and best supportive care. One study reported on the use of erlotinib and showed a significant improvement in PFS ($p=0.001$) and overall survival ($p=0.001$). The other two studies evaluated gefitinib, with one study finding significant results for response rate ($p<0.0001$) and the other for PFS ($p=0.002$).

- A meta-analysis done on seven second-line studies showed no improvement with EGFR TKIs vs chemotherapy for progression-free survival (HR, 0.99; 95% CI 0.86-1.12, $p=0.67$) and overall survival (HR, 1.02; 95% CI, 0.95-1.09, $p=0.56$)
- One phase II study that compared erlotinib to dacomitinib showed significant results for dacomitinib for response rate ($p=0.011$) and for PFS ($p=0.012$).
- The Lung Lux 1 study examined the use of afatinib in the third- and fourth-line setting against a placebo. This study showed improved PFS (HR, 0.38; 95% CI, 0.31-0.48, $p<0.0001$) but no difference in overall survival (HR, 1.08; 95% CI, 0.86-1.35, $p=0.74$).

Recommendation 3

An EGFR TKI is recommended as an option for maintenance therapy in patients who have not progressed after four cycles of a platinum-doublet chemotherapy. No recommendation can be made with respect to the choice of gefitinib or erlotinib.

Qualifying Statements

Trials have evaluated both erlotinib and gefitinib, but no trials directly compare these two agents as maintenance therapy. However, the strongest data would support the use of erlotinib in this setting, although the overall survival advantage is modest for both agents.

There are competing strategies of maintenance chemotherapy without an EGFR TKI, such as pemetrexed, that are not addressed in this guideline. The recommendation for TKI above should not be taken as excluding these other strategies as reasonable options; as this evidence was not reviewed, no statement can be made for or against these other strategies.

	<p>The Lung Disease Site Group (DSG) plans to develop a separate guideline on maintenance therapy as soon as possible.</p> <p>This recommendation applies to both EGFR mutation positive and wild-type patients.</p> <p>Key Evidence</p> <p>Six studies evaluated the use of an EGFR inhibitor in the maintenance setting .</p> <ul style="list-style-type: none"> • Two of the trials reported a statistically significant survival benefit with erlotinib: one for response rate (p=0.0006) when compared to placebo (47) and one for progression-free survival when combined with bevacizumab against bevacizumab alone (p<0.001) . • One study comparing erlotinib and gemcitabine did not report significance but found a higher response rate with erlotinib (15% vs 7%) and 9.1 months vs 8.3 months for overall survival . • Two trials evaluating gefitinib found a statistically significant benefit for PFS in the maintenance setting, p<0.001 when combined with chemotherapy and against chemotherapy (48) and p<0.0001 compared to a placebo . • Another trial evaluated gefitinib and showed a higher response rate, but this was not significant (p=0.369) . <p>Recommendation 4</p> <p>The most common toxicities from EGFR inhibitors were diarrhea and rash. Fatigue was also noted to be more prevalent with EGFR inhibitors. Rarer adverse events include interstitial lung disease (ILD). The newer TKIs (icotinib, dacomitinib and afatinib) were noted to have greater incidence of diarrhea, dermatitis and hepatotoxicity.</p> <p>Key Evidence</p> <p>Two randomized phase II trials , each involving more than 200 patients randomized to either 250 mg or 500 mg of gefitinib daily, identified that grade 3 or 4 toxicity was higher with the higher dose gefitinib. Interstitial lung disease-type events occurred in only one of the two trials, and only with 500 mg/day gefitinib (1% of patients) .</p> <ul style="list-style-type: none"> • One study comparing dacomitinib to erlotinib identified a greater predilection to diarrhea, dermatitis and paronychia with dacomitinib . • One study comparing icotinib to gefitinib identified a greater incidence of elevated liver transaminases with gefitinib (12.6% vs 8%).
<p>Alberta Provincial</p>	<p>1. Fragestellungen</p> <p>1. What are the recommended treatment options for patients with operable stage III non-small cell lung cancer?</p>

<p>Thoracic Tumour Team, 2012: Non-small cell lung cancer - stage III. Alberta Health Services [2]</p>	<p>2. What are the recommended treatment options with curative intent for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer?</p> <p>3. When is palliation recommended, and what are the recommend Update der Version von 2008</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematic literature search, evidence tables, AGREE used for retrieved guidelines, working group reviewed currency and acceptability of all relevant literature, then circulated a draft of the updated guideline to entire provincial tumour team for final feedback and approval</p> <p>Population: NSCLC, adult patients over the age of 18 years</p> <p>Suchzeitraum: bis 2013</p> <p>LoE/GoR: no use of formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein formaler Konsensusprozess beschrieben • Auswahl und Bewertung der Literatur nicht beschrieben • no direct industry involvement in the development or dissemination of this guideline • authors have not been remunerated for their contributions <hr/> <p>3. Empfehlungen</p> <p>Curative Intent Treatment for Inoperable Disease</p> <p>6. Combined concurrent chemo-radiation is recommended for inoperable stage III patients with good performance status (ECOG 0-2), minimal weight loss, good pulmonary reserve, and tumour and anatomy conformation permitting radical dose radiation without expected severe normal tissue toxicity.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin-based chemotherapy (with either etoposide or vinorelbine) and thoracic radiation of 55Gy in 25 fractions to 66Gy in 33 fractions is the recommended treatment option. <p>7. For patients with borderline performance status or moderate weight loss (5-10%), concurrent or sequential chemo-radiation or higher dose hypofractionated radiation are options.</p> <p>Treatment for T1-3N2 Disease</p>
---	--

	<p>8. Concurrent chemo-radiation is recommended for pre-operatively diagnosed N2 disease. Cisplatin-based chemotherapy (with either etoposide or vinorelbine) and thoracic radiation of 55 Gy in 25 fractions to 66 Gy in 33 fractions is the recommended treatment option. Additional cycles of chemotherapy can be considered for bulky disease.</p> <p>9. In select patients, neoadjuvant chemoradiotherapy followed by lobectomy can be considered. Pre-operative pathologically diagnosed N2 disease is not recommended to undergo surgical resection alone.</p> <p>10. For patients with N2 disease discovered intra-operatively where complete resection of the lymph nodes and primary tumour is technically possible, completion of the planned lung resection is recommended.</p> <p>11. In patients with N2 disease discovered intra-operatively, platinum-based adjuvant chemotherapy is recommended. Adjuvant radiotherapy can be considered in select patients.</p> <p>Palliative Treatment for Inoperable Disease</p> <p>12. In patients where lung reserve precludes radical radiotherapy, palliative chemotherapy and/or palliative radiotherapy are recommended.</p> <p>13. Palliative chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1st line: platinum-based doublets • 2nd line: docetaxel, erlotinib or pemetrexed <p>14. For symptomatic patients with poor performance status (ECOG>2) and/or significant weight loss (usually defined as >10% in previous 3 months), radiotherapy for symptom palliation is recommended. Dose-fractionation schedule options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 20Gy in 5 fractions or 30Gy in 10 fractions • Single fractions of radiotherapy less than 10Gy may be appropriate in some clinical circumstances such as poor performance status or patient travel distance. • Split course radiation can also be used in select cases.
<p>Azzoli et al., 2010: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To update its recommendations on the use of chemotherapy for advanced stage non-small-cell lung cancer (NSCLC), ASCO convened an Update Committee of its Treatment of Unresectable NSCLC Guideline Expert Panel. ASCO first published a guideline on this topic in 1997¹ and updated it in 2003.² The current version covers treatment with chemotherapy and biologic agents and molecular markers for stage IV NSCLC and reviews literature published from 2002 through May 2009.</p> <p>2. Methodik</p> <p>The recommendations in this guideline were developed primarily on the basis of statistically significant improvements in overall survival (OS)</p>

<p>Lung Cancer [5]</p>	<p>documented in prospective RCTs. Treatment strategies demonstrated to improve only progression-free survival (PFS) prompted greater scrutiny regarding issues such as toxicity and quality of life.</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>2002 bis 07/2008</p> <p>GoR, LoE</p> <p>Keine Angabe in der zusammenfassenden Darstellung (vgl. Anlage 3)</p>
	<p>3. Empfehlungen</p> <p>The recommendations are designated as follows: First-line therapy recommendations begin with A, second-line recommendations with B, third-line recommendations with C, and molecular analysis recommendations with D.</p> <p>First-Line Chemotherapy</p> <p>In this summary, the term chemotherapy refers to any anticancer drug, regardless of its mechanism of action (ie, cytotoxic and biologic drugs are included).</p> <p>Recommendation A1. Evidence supports the use of chemotherapy in patients with stage IV non–small-cell lung cancer with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Zubrod PS 0, 1, and possibly 2. (Note: Stage IV as defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project, for the seventh edition of the TNM Classification of Malignant Tumors.)</p> <p>Recommendation A2. In patients with PS 0 or 1, evidence supports using a combination of two cytotoxic drugs for firstline therapy. Platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate, and marginally superior in OS. Nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy. Recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy.</p> <p>Recommendation A3. Available data support use of singleagent chemotherapy in patients with a PS of 2. Data are insufficient to make a recommendation for or against using a combination of two cytotoxic drugs in patients with a PS of 2.</p> <p>Comment. PS is the most important prognostic factor for patients with stage IV NSCLC; patients with a PS of 0 to 1 live longer than patients with a PS of 2, regardless of therapy. Use of single-agent vinorelbine, docetaxel, or paclitaxel has led to improved survival in phase III comparisons versus best supportive care in patients with a PS of 0 to 2. Because of concerns about toxicity and drug tolerance, patients with stage IV NSCLC and a PS of 2 are routinely excluded from prospective trials of novel</p>

Recommendation A4. The evidence does not support the selection of a specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone.

Comment. Clinical trial data since the 2003 update reinforce the recommendation that age alone should not be used to select chemotherapy for patients with stage IV NSCLC. Older patients may experience more toxicity from cytotoxic chemotherapy than younger patients but may garner an equal amount of benefit. The guideline emphasizes that physiologic age and PS are more important in treatment selection.

Recommendation A5. The choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that may be combined with platinum include the third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. The evidence suggests that cisplatin combinations have a higher response rate than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents. Carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia.

Comment. Cisplatin is slightly more effective than carboplatin but also has more adverse effects. Therefore, either is acceptable, depending on the individual.

Recommendation A6. In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is not responding to treatment. Two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles. For patients who have stable disease or who respond to first-line therapy, evidence does not support the continuation of cytotoxic chemotherapy until disease progression or the initiation of a different chemotherapy before disease progression.

Comment. With the advent of drugs that improve survival for patients with progressive cancer after first-line chemotherapy (ie, second-line drugs), there is renewed interest in whether initiation of a non-cross-resistant drug immediately after completion of first-line therapy may improve survival. There have been some preliminary results on such a strategy, but until more mature data are presented showing a survival benefit, these results suggest that PFS, but not OS, may be improved either by continuing an effective chemotherapy beyond four cycles or by immediately initiating alternative chemotherapy. The improvement in PFS is tempered by an increase in adverse effects from additional cytotoxic chemotherapy. Special announcement:

The FDA approved a new indication for pemetrexed for maintenance therapy in patients with advanced NSCLC on July 2, 2009, when this guideline went to press. The data supporting this change were recently presented and were outside the scope of the comprehensive data review for this guideline. The recommendation recommendation on maintenance therapy

in this guideline will be updated pending consideration of recently published relevant data.

Recommendation A7. In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy. In unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy. The first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating *EGFR* mutations. If *EGFR* mutation status is negative or unknown, then cytotoxic chemotherapy is preferred (see Recommendation A2).

Comment. There is no current evidence that adding an epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor to cytotoxic chemotherapy as first-line treatment is beneficial. In addition, there is no current evidence that erlotinib monotherapy is beneficial in the first-line setting in unselected patients. There is evidence that first-line gefitinib monotherapy improves PFS and has less adverse events compared with carboplatin and paclitaxel in patients of Asian ethnicity who are former or light smokers or have never smoked. In a recent trial, patients with tumors with *EGFR* mutations receiving gefitinib experienced longer PFS, and those whose tumors lacked *EGFR* mutations had longer PFS with chemotherapy. The *EGFR* mutation status of most patients' tumors, however, is negative or unknown. Current evidence is insufficient to recommend the routine use of molecular markers to select systemic treatment for patients with metastatic NSCLC (Recommendation D1). In cases in which the *EGFR* mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred.

Recommendation A8. Based on the results of one large phase III RCT, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab, 15 mg/kg every 3 weeks, to carboplatin/ paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS greater than 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.

Comment. Because of bleeding events and deaths observed in earlier clinical trials using bevacizumab for NSCLC, use of this drug was restricted in phase III testing, which informed the list of exclusion criteria in the recommendation. A recent trial suggested that there may be differences in outcomes depending on which chemotherapy regimen is combined with bevacizumab and also suggested that a lower dose of bevacizumab may be as effective as a high dose; however, OS benefit has not yet been shown from combining bevacizumab with other cytotoxic chemotherapy regimens. The duration recommendation is based on the design of RCTs of bevacizumab. The optimal duration of bevacizumab beyond chemotherapy has not yet been determined.

Recommendation A9.

On the basis of the results of one large phase III RCT, clinicians may consider the addition of cetuximab to cisplatin/ vinorelbine in first-line therapy in patients with an EGFR-positive tumor as measured by immunohistochemistry. Cetuximab may be continued, as tolerated, until disease progression.

Comment. Eligibility for this phase III RCT required that all patients have their tumor tested for EGFR expression by immunohistochemistry and that at least one tumor cell stained positive. This trial showed a benefit in OS and response rate with the addition of cetuximab to this chemotherapy doublet. The OS benefit may not directly translate to all chemotherapy regimens. The duration recommendation is based on the design of RCTs on cetuximab. However, the optimal duration of treatment with cetuximab beyond chemotherapy is not known.

Second-Line Chemotherapy

Recommendation B1. Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.

Comment. In addition to considering optimal regimen, the guideline evaluated data on schedules of administration for second-line therapy, which were available only for docetaxel. These data do not show any differences in efficacy of docetaxel based on schedule. A weekly schedule appears less toxic than a schedule of every 3 weeks, especially for hematologic toxicities.

The data on combination biologic therapy as second-line therapy are limited to the combination of bevacizumab and erlotinib. At publication time, there were no published RCTs with positive results for OS using this combination. There are no data available on the optimal duration of second-line therapy. Phase III clinical trials of docetaxel, erlotinib, gefitinib, and pemetrexed allowed patients to continue chemotherapy, as tolerated, until disease progression.

Recommendation B2.

The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone.

Comment. There is a paucity of research on people considered elderly who are receiving second-line therapy. The available evidence shows that benefits and toxicity do not differ by age.

Third-Line Chemotherapy

Recommendation C1.

When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with PS of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib.

	<p>Comment. This recommendation is based on the registration trial for erlotinib (Recommendation B1). This trial included participants who had received one or two prior regimens, and an analysis of survival showed no significant difference between prior numbers of regimens.</p> <p>Recommendation C2.</p> <p>The data are not sufficient to make a recommendation for or against using a cytotoxic drug as thirdline therapy. These patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care.</p> <p>Comment. Only a retrospective analysis was available on this issue. It found survival and response rates decreased with each subsequent regimen. Patients receiving third- and fourth fourthline cytotoxic therapy have infrequent responses, the responses are of short duration, and the toxicities are considerable.</p>
<p>Azzoli et al., 2011: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer [6]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>An American Society of Clinical Oncology (ASCO) focused update updates a single recommendation (or subset of recommendations) in advance of a regularly scheduled guideline update. This document updates one recommendation of the ASCO Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) regarding switch maintenance chemotherapy.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><i>focused update:</i> zu <i>Azzoli et al. 2010</i></p> <p>Suchzeitraum: bis 11/2009</p> <hr/> <p>3. Empfehlungen</p> <p><i>Intervention</i></p> <p>Switch maintenance (alternative therapy administered to patients who have undergone first-line therapy for specified number of cycles [usually four to six] and experienced response or achieved stable disease).</p> <p><i>Recommendation</i></p> <p>In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is stable but not responding to treatment. Two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles. For patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with an alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered. Limitations of these data are such that a break from</p>

	<p>cytotoxic chemotherapy after a fixed course is also acceptable, with initiation of secondline chemotherapy at disease progression.</p> <p>Zusammenfassung der aktualisierten Empfehlungen (2011): Vgl. Anlage 3 dieser Synopse</p>																					
<p>de Marinis F et al., 2011:</p> <p>Treatment of advanced non-small-cell-lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines [17]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>AIOT (Italian Association of Thoracic Oncology) produces up-to-date, clinical practice guidelines for the management of lung cancer in Italy. Guidelines were developed by answering clinically relevant questions. Here we report only major clinical issues concerning the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>Here we report only eight clinical questions regarding the management of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) which have been subsequently updated for this manuscript on December 2010.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Systematische Literatursuche und formaler Konsensusprozess</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>2004 bis 2009</p> <p>LoE, GoR</p> <p>Table 1 Level of evidence and strength of recommendation.</p> <table border="1" data-bbox="443 1146 1375 1435"> <thead> <tr> <th>Level of evidence</th> <th></th> <th>Strength of recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ia</td> <td>Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Evidence from at least one randomized controlled trial</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence from at least one controlled study without randomization</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence from at least one other type of quasi-experimental study</td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Evidence from observational studies</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>Evidence from expert committee reports or experts</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. Empfehlungen</p> <p>Platinum-based (cisplatin or carboplatin) chemotherapy is the standard treatment for adult patients with advanced NSCLC, with good performance status (PS 0-1). Chemotherapy should be stopped at disease progression or after 4 cycles in patients who do not obtain an objective response, and continued for maximum 6 cycles in patients achieving an objective response. Treatment options are different according to tumour histotype (squamous versus non squamous).</p> <p>A. Treatment options for patients with squamous tumour</p> <p>Patients with advanced squamous NSCLC are eligible for firstline platinum-based doublets with a third-generation drug, with the exception of pemetrexed.</p>	Level of evidence		Strength of recommendation	Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials	A	Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial		IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization	B	IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study		III	Evidence from observational studies		IV	Evidence from expert committee reports or experts	C
Level of evidence		Strength of recommendation																				
Ia	Evidence from systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials	A																				
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trial																					
IIa	Evidence from at least one controlled study without randomization	B																				
IIb	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study																					
III	Evidence from observational studies																					
IV	Evidence from expert committee reports or experts	C																				

B. Treatment options for patients with non-squamous tumours

Patients with advanced non-squamous NSCLC are eligible for first-line platinum-based doublets with a third-generation drug, including pemetrexed. Bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel or cisplatin plus gemcitabine is a further option for patients considered eligible to this therapy. Carboplatin plus paclitaxel should be considered the chemotherapy backbone [or bevacizumab. (LoE IA GoR A)

3.2. Question 2, Cisplatin or carboplatin for first-line treatment?

Several randomized trials compared cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in advanced NSCLC. Those trials were included in two meta-analyses. The one based on individual patient data showed a statistically significant increase in objective response rate with cisplatin. Difference in overall survival between the two drugs did not reach statistical significance, although carboplatin was associated with a statistically significant increase in mortality in patients with non-squamous tumours and in patients receiving third-generation regimens. As expected, cisplatin was associated with higher incidence of nausea, vomiting and renal toxicity, whilst carboplatin was associated with higher incidence of thrombocytopenia. Based on these data, cisplatin-containing third-generation regimens represent the standard treatment for patients with advanced NSCLC.

3.2.1. Recommendations

- Third-generation cisplatin-based regimens are recommended for the treatment of advanced NSCLC patients, with PS 0-1 and without major co-morbidities. Where the use of cisplatin is contraindicated third-generation carboplatin-based regimens are a valid therapeutic option. (LoE IA, GoR A)

3.3.1. Recommendations

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

3.4.1. Recommendations

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

3.5.1. Recommendations

- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC, single-agent treatment with a third-generation drug is the recommended option for clinical practice. **(LoE IA, GoR A)**
- In elderly patients (older than 70 years) with advanced NSCLC and PS 0-1, without major co-morbidities and with adequate organ function, platinum-based chemotherapy with attenuated doses of cisplatin or carboplatin can be considered. **(LoE B; GoR A)**
- In elderly patients (older than 70 years), with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IA, GoR A)**

3.6.1. Recommendations

- First-line chemotherapy is recommended in patients with advanced NSCLC and ECOG PS 2 because it is associated with a significant benefit in overall survival and quality of life, compared to BSC alone. **(LoE IA, GoR A)**
- Single-agent third-generation drug is a reasonable option. Combination chemotherapy with carboplatin or low doses of cisplatin is a reasonable alternative. **(LoE 1/B, GoR B)**
- In PS 2 patients, with EGFR mutation positive advanced NSCLC, gefitinib is the recommended treatment. **(LoE IB, GoR A)**

3.7.1. Recommendations

In patients with advanced NSCLC, after failure of first-line treatment,

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

3.8.1. Recommendations

- In patients with advanced NSCLC and EGFR mutation negative or unknown status, with progressive disease after first-line treatment chemotherapy (docetaxel or pemetrexed in non-squamous histology) or erlotinib should be offered. There are no conclusive data to help the choice between chemotherapy and erlotinib. **(LoE IB, GoR A)**
- In patients with advanced NSCLC, with progressive disease after second-line treatment erlotinib is the drug of choice, if not administered previously, because it is the only approved for use in clinical practice as third-line treatment **(LoE IB, GoR A)**

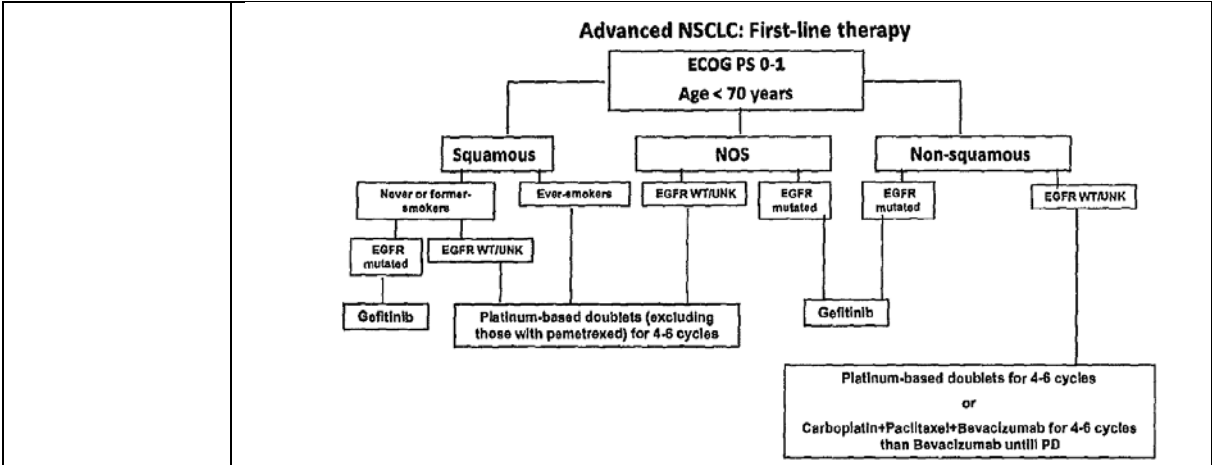


Fig. 1. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

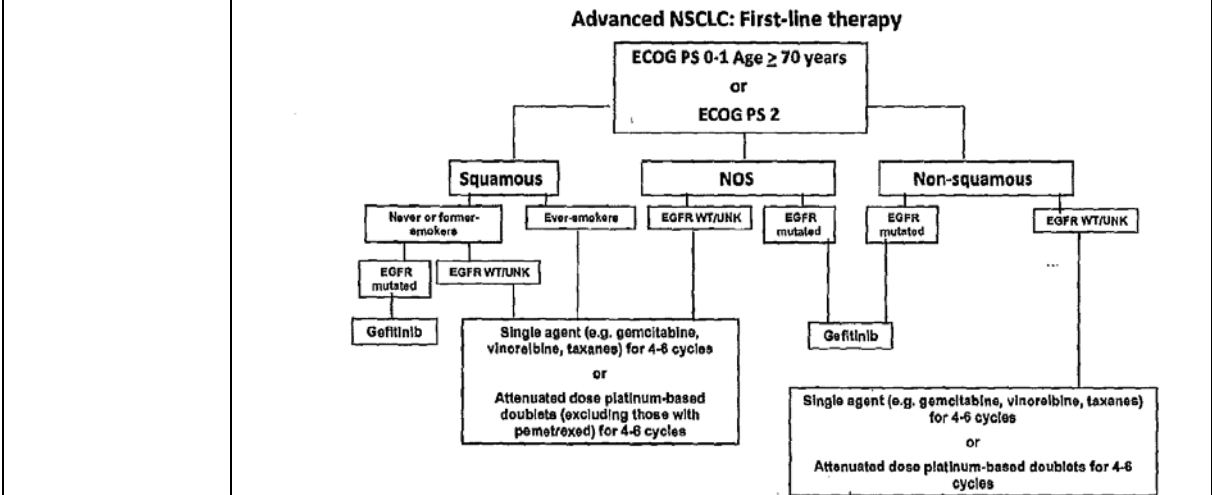


Fig. 2. Suggested algorithm for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in special patients population (ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology performance status; NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

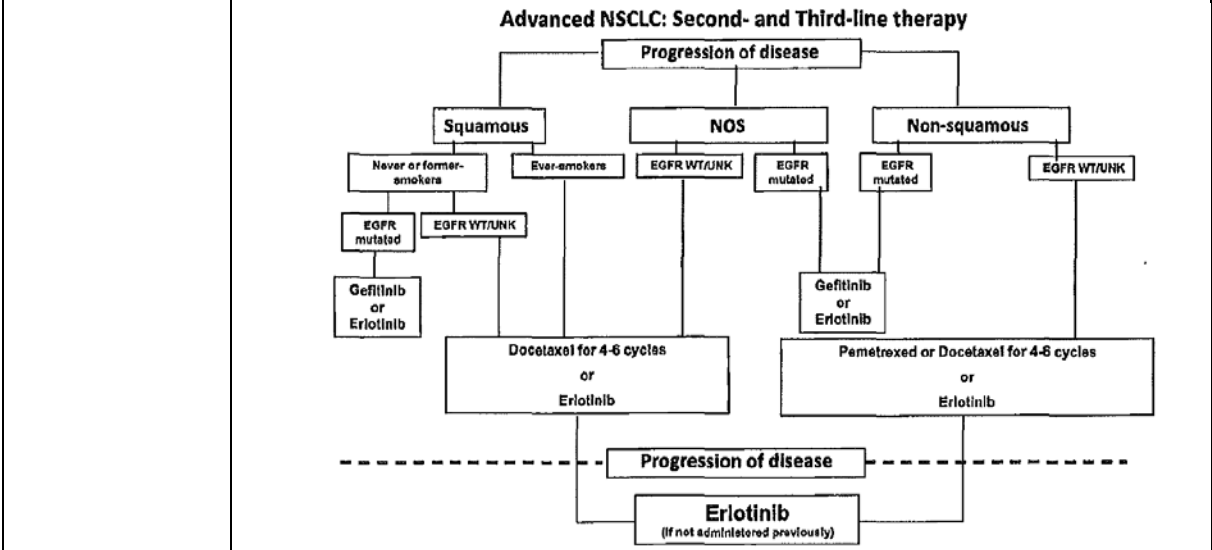


Fig. 3. Suggested algorithm for second- and third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft [19]

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist die Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität von Patienten mit Lungenkarzinomen durch Optimierung des Einsatzes der derzeitigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten in einem interdisziplinären Ansatz. Außerdem soll durch die Empfehlung präventiver Maßnahmen die Häufigkeit des Lungenkarzinoms reduziert werden.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

systematische Recherche, formale Konsensusprozesse

Suchzeitraum:

bis 06/2006

Der nachfolgende Zeitraum bis zur Veröffentlichung der Leitlinie wurde hinsichtlich relevanter Publikationen von den Arbeitsgruppen beobachtet. Relevante Literatur aus diesem Zeitraum wurde dann in der Leitlinie berücksichtigt, wenn es sich um Studien mit hoher Evidenzstärke (Evidenzgrad 1–2) oder Leitlinien handelte und sich neue Aspekte ergaben.

LoE, GoR:

Tab. 1 Beziehung zwischen Evidenz- und Empfehlungsgrad (modifiziert nach Oxford Center for Evidence-based Medicine 2001 und AWMF).

Evidenzgrad	Evidenz Therapeutische Studien	Diagnostische Studien	Konsensus Modifizierende Kriterien für Empfehlungsgrad	Empfehlungsgrad
1a	syst. Review von randomisierten kontrollierten klinischen Studien	syst. Review validierende Kohortenstudien	<ul style="list-style-type: none"> – ethische Aspekte – Patienten-Präferenzen – klin. Relevanz, integr. Outcome – klinisch bedeutsame Abweichung von Studiensituation 	A starke Empfehlung
1b	individ. randomisierte kontrollierte Studie (enges Konfidenzintervall)	validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards		
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip	absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose		
2a	systematische Review von Kohortenstudien	syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien		B mittelstarke Empfehlung
2b	individ. Kohortenstudie, randomisierte kontr. Studie geringerer Qualität	exploratorische Kohortenstudie mit guten Referenzstandards		
2c	Outcome-Research-Studie			
3a	syst. Review Fall-Kontroll-Studien	syst. Review von nicht-konsekutiven Studien		
3b	individ. Fall-Kontroll-Studie	nicht-konsequente Studien		
4	Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität	Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard	<ul style="list-style-type: none"> – Studien: Konsistenz, Effektstärke – Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen – Anwendbarkeit 	C schwache Empfehlung
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc.		D fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung

Sonstige methodische Hinweise:

- Rechercheende liegt lange zurück (8 Jahre)
- LoE und GoR nicht direkt verknüpft
- Nach Prüfverfahren keine Interessenkonflikte festgestellt
- Keine Angaben zur Notwendigkeit von der Bestimmung von Markern vor Behandlung mit Gefitinib, Erlotinib
- Evidenztabelle (nur online) nicht verfügbar

Empfehlungen:

Zusammenfassende Empfehlungen zur Therapie im Stadium III

- Die TNM-Stadienzusammenfassung in IIIA und IIIB unterschied technisch resektabel – jedoch prognostisch ungünstige – Tumorausbreitungen im Stadium IIIA von in der Regel technisch inoperablen Erkrankungsausdehnungen (Stadium IIIB). Weiterentwicklungen in Staging, Operationstechnik und multimodalen Ansätzen haben die Grenzen dieser Einteilung für therapeutische Entscheidungen gezeigt. Eine optimale Behandlungswahl für den einzelnen Patienten erfordert vor Therapiebeginn die interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie, Radioonkologie und diagnostischer Radiologie) (**Empfehlungsgrad D**).
- Die Unterscheidung von Subgruppen speziell im Stadium IIIA (N2) ist für Therapiewahl und Prognose von großer Bedeutung (**Empfehlungsgrad B**).
- Eine adjuvante Chemotherapie wird im Stadium IIIA mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendissektion empfohlen (**Empfehlungsgrad A**).
- Ein Beginn der Chemotherapie nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion wird empfohlen (**Empfehlungsgrad D**).
- In der adjuvanten Chemotherapie wird die Gabe einer cisplatinhaltigen Kombination über 4 Zyklen empfohlen (**Empfehlungsgrad A**). In der Mehrzahl der positiven Studien wurde eine Kombination mit Vinorelbin verwendet.
- Bei Patienten mit bedeutsamer Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen wird empfohlen, die adjuvante Chemotherapie in einem interdisziplinär ausgerichteten Behandlungskontext mit entsprechender Erfahrung in der Durchführung von multimodalen Therapien durchführen zu lassen (**Empfehlungsgrad D**).
- Für Patienten mit mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung geprüft werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die Bestrahlung sollte bis spätestens 4 Wochen nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie beginnen und eine Dosis von 50–60 Gy nach CT-gestützter 3-dimensionaler Bestrahlungsplanung umfassen. Komorbiditäten müssen bei diesem Vorschlag ausreichend berücksichtigt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten im Stadium IIIA3 sollten präferenziell im Rahmen von Studien zur weiteren Definition des Therapiealgorithmus behandelt werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Außerhalb von Studien können Patienten im Stadium IIIA3 und technisch resektabler Tumorausdehnung individuell mit einem Induktionsprotokoll (Induktionschemotherapie oder Induktionschemostrahlentherapie) behandelt und anschließend operiert werden (**Empfehlungsgrad B**). Grundsätzlich erfordern solche Behandlungsansätze zur sicheren Indikationsstellung vor Therapiebeginn eine interdisziplinäre Diskussion und Festlegung (zumindest Beteiligung von Pneumologie, Onkologie, Thoraxchirurgie Radioonkologie und diagnostischer Radiologie). Präoperativ soll die Indikation zur Resektion im interdisziplinären Kontext gleichermaßen überprüft werden. Die Durchführung sollte an Zentren mit entsprechender Erfahrung und hinreichendem Behandlungsvolumen erfolgen.

- In der Subgruppe T4N0/1 des Stadiums IIIB ist die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei medizinischer und funktioneller Operabilität in folgenden Fällen möglich: Karinabefall, resektabler Trachealbefall, resektabler Befall des Atrium, Infiltration der V. cava oder der Pulmonalarterie, ipsilobäre Metastase im tumortragenden Lungenlappen (**Empfehlungsgrad B**).
- Nach Operation und R0-Resektion sollte im Stadium IIIA3 bei alleiniger Induktionschemotherapie eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Bei Induktionschemostrahlentherapieprotokollen sollte nach R0-Resektion keine weitere postoperative Radiotherapie durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten im Stadium IIIA3 – insbesondere bei multiplem N2-Befall – können gleichermaßen mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie (definitive Chemo-/ Radiotherapie) behandelt werden (**Empfehlungsgrad A**).
- Patienten im Stadium IIIA4/IIIB sollten – wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten (**Empfehlungsgrad A**).
- Für selektierte Patienten im Stadium IIIA4/IIIB kann im begründeten Ausnahmefall ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation (möglichst nur in Studien) erfolgen (**Empfehlungsgrad D**).
- Im direkten Vergleich ist bei geeigneten Patienten die simultane Radio-/Chemotherapie der sequenziellen überlegen. Bei der Patientenselektion ist auf Komorbiditätsspektrum und Allgemeinzustand zu achten (**Empfehlungsgrad A**).
- Die Sequenz von Chemotherapie gefolgt von definitiver Strahlentherapie kann im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie sowohl medianes Überleben als auch 5-Jahres-Überlebensraten signifikant verbessern (**Empfehlungsgrad B**).
- Für die sequenzielle und simultane Chemostrahlentherapie sollten cisplatinbasierte Chemotherapieprotokolle gewählt werden (Kombinationspartner bei simultaner Therapie in der Regel Etoposid oder Vincalkaloid) (**Empfehlungsgrad B**).
- Sowohl bei der sequenziellen als auch simultanen Behandlung werden typischerweise zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3–4 Wochen) appliziert (**Empfehlungsgrad B**).
- Angesichts des hohen systemischen Rezidivrisikos nach definitiver Chemostrahlentherapie kann im Einzelfall eine konsolidierende platinbasierte Kombinationschemotherapie aufgrund der im historischen Vergleich vielversprechenden Daten im Vergleichsarm einer großen randomisierten Phase-III-Studie (INT 0139) durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Im Vergleich zur alleinigen simultanen Chemo-/Radiotherapie ist der Stellenwert einer zusätzlichen konsolidierenden Chemotherapie in randomisierten Studien bisher allerdings nicht gegenüber Beobachtung belegt. Die zusätzliche Konsolidierung in Form der Monotherapie mit einem Taxan nach stattgehabter Radio-/Chemotherapie führt sogar zu deutlicher **und inakzeptabler Toxizität und wird nicht empfohlen** (**Empfehlungsgrad A**).
- Die Strahlentherapie sollte typischerweise eine Dosis zwischen 60 und 66 Gy bei einmal-täglicher Fraktionierung haben (**Empfehlungsgrad A**). Die Zeitdauer hängt von der Einzelfraktionierung ab und liegt

typischerweise bei 6–7 Wochen (Empfehlungsgrad B). Eine Unterbrechung der Strahlentherapie sollte vermieden werden (**Empfehlungsgrad C**). [...]

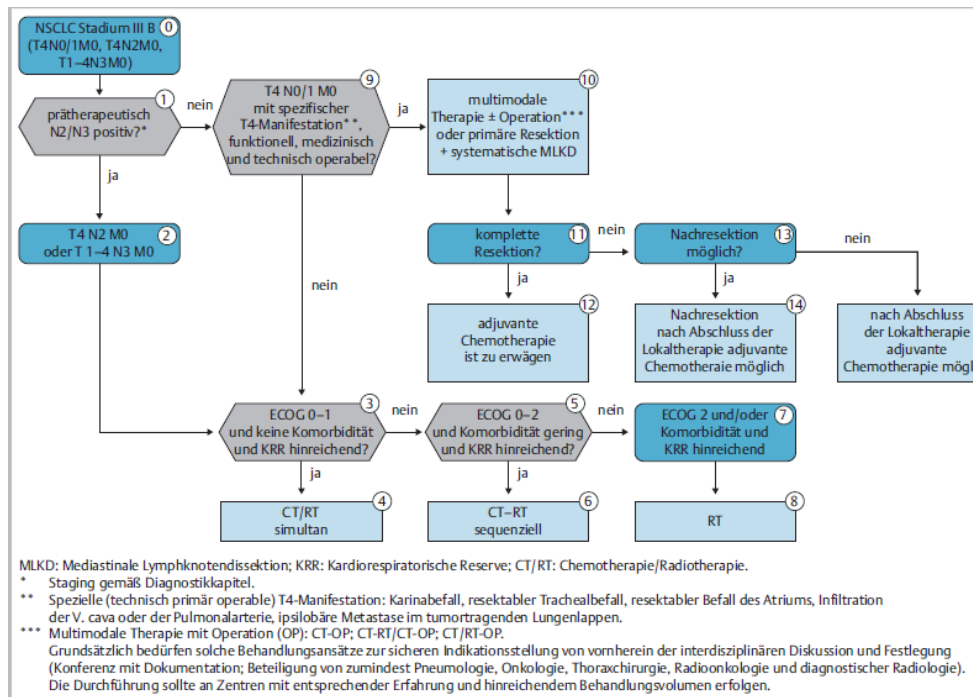


Abb. 11 Algorithmus zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium IIIB.

Stadium IV/IIIB (ohne Indikation zur definitiven Radiatio)

- Die Lebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV ist begrenzt (Median 8–12 Monate). Von vornherein sollte in dieser Situation ein stabiler und zuverlässiger Betreuungskontext hergestellt werden. Dafür sollte auch der unmittelbare Zugang zu einem entsprechend ausgerichteten interdisziplinären Betreuungskontext ermöglicht werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Neben der medizinischen Behandlung sollten im Rahmen des Aufklärungsgesprächs bzw. im fortlaufenden Gesprächskontakt die Möglichkeiten zur Rehabilitation, psychoonkologischen Unterstützung, Sozialberatung bzw. Unterstützung durch Selbsthilfegruppen angesprochen werden (**Empfehlungsgrad D**).
- Im Stadium IIIB/IV sollte zunächst geprüft werden, ob eine Erkrankungsmanifestation einer zeitnahen Intervention bedarf. Diese sollte dann rasch und vor Einleitung einer systemischen Therapie erfolgen. Der Zugang zu diesen Techniken und Verfahren muss für alle Patienten zeitnah gewährleistet sein (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Vorstellung in einem interdisziplinären Zentrum (Pneumologie; Radioonkologie; Thoraxchirurgie; Onkologie; diagnostische Radiologie; Ernährungsberatung und -therapie; psychologische Beratung und Betreuung; Sozialdienst; Palliativmedizin; im Bedarfsfall Tumororthopädie und Neurochirurgie) sollte eine zeitnahe Entscheidungsfindung

und –umsetzung (interdisziplinäre Tumorkonferenz; Dokumentation der Therapiefestlegung) gewährleistet sein (**Empfehlungsgrad D**).

Diskussionspunkte: Für die **rezeptor- und ligandenspezifische Therapie** ist es notwendig, in Zukunft prädiktive Parameter zu entwickeln, die vorhersagen, welche Gruppen von Patienten von der Therapie am ehesten profitieren. Ebenfalls ist eine Verbesserung der Therapieergebnisse

zum jetzigen Zeitpunkt mit den vorhandenen Substanzen am ehesten von pharmakogenomischen Ansätzen zu erwarten, die in prospektiven klinischen Studien mit standardisierten und validierten Nachweisverfahren erhoben werden sollten.

Empfehlungen

- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) sollte eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie zur Verbesserung der Überlebenszeit, der Krankheitskontrolle und der Lebensqualität durchgeführt werden (**Empfehlungsgrad A**).
- Bei relevanter Komorbidität (Herzinsuffizienz; Niereninsuffizienz) kann Carboplatin statt Cisplatin eingesetzt werden. Alternativ kann dann auch eine platinfreie Kombination mit Drittgenerationszytostatika eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- In der Erstlinienchemotherapie sollten 4 (–6) Zyklen gegeben werden. Es gibt derzeit keine konsistenten Daten, die im Hinblick auf die Überlebenszeit in der Erstlinienbehandlung eine Erhaltungskemotherapie unterstützen (**Empfehlungsgrad B**).
- Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (ECOG 2) bzw. mit Kontraindikationen gegen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie im Stadium IIIB/IV können eine Monotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Vinorelbin, Gemcitabin) erhalten (**Empfehlungsgrad A**).
- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV (ECOG 0,1) mit Nicht-Plattenepithelkarzinom führt die Behandlung mit Bevacizumab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit bzw. des medianen progressionsfreien Überlebens. Bei selektionierten Patienten im Stadium IIIB/IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0,1) kann daher – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – Bevacizumab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, ist wünschenswert (**Empfehlungsgrad D**).
- Bei Patienten > 70 Jahre kann die therapieassoziierte Toxizität und Letalität unter Bevacizumab bedeutsam sein. Daher sollte bei älteren Patienten die Indikation besonders streng unter kritischer Würdigung der Komorbidität gestellt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Auch unter einer laufenden Therapie müssen regelmäßige Kontrollen erfolgen, um eine die Lebensqualität kompromittierende Symptomatik frühzeitig zu erkennen und zu behandeln (**Empfehlungsgrad B**).
- Unter einer laufenden Therapie sollten die Kontrolluntersuchungen in der Regel in 6-wöchigen Intervallen erfolgen. Nach abgeschlossener Therapie erfolgen Kontrollen nach klinischer Erfordernis, die

Kontrollintervalle liegen in der Regel bei 6–12 Wochen (**Empfehlungsgrad D**).

- Bei Patienten im Stadium IIIB/IV führt die Behandlung mit Cetuximab zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der medianen Überlebenszeit. Bei Patienten im Stadium IIIB/IV kann Cetuximab in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur platinbasierten Kombinationschemotherapie eingesetzt werden (**Empfehlungsgrad B**).
- Die weitere Charakterisierung von Patientensubgruppen, die am besten profitieren, sollte erfolgen (**Empfehlungsgrad D**). Zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinie ist Cetuximab nicht zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen.
- Bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) ist Gefitinib im Hinblick auf Remissionsrate und progressionsfreies Überleben in der Erstlinienbehandlung einer Chemotherapie signifikant überlegen (**Empfehlungsgrad B**). Gefitinib ist daraufhin bei positivem Mutationsstatus des EGF-Rezeptors in allen Therapielinien als eine mögliche Behandlungsoption zugelassen worden. In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94 % Nieraucher).

Systemtherapie (Zweitlinie und weitere)

Konventionelle Chemotherapie

Bei Erkrankungsprogression nach stattgehabter primärer Chemotherapie kann im Stadium IIIB/IV eine erneute Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder eine Behandlung mit dem EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib eingeleitet werden. Für Docetaxel (ECOG 2, 24 % der Patienten; platinbasierte Vortherapie, 100%) wurde im Vergleich zu BSC eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit gezeigt. In einer weiteren Studie mit Non-Inferiority-Design wurde im Vergleich zwischen

Docetaxel und Pemetrexed (ECOG 2, 12% der Patienten; platinbasierte Vortherapie, 91%) Äquieffektivität für Ansprechen und Überleben bei signifikant günstigerem Toxizitätsprofil für Pemetrexed gezeigt.

Die Remissionsraten in diesen Studien liegen in der Größenordnung von 5,8% bis 9,1 %. Dennoch findet sich im Vergleich zu BSC eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit und bestimmter Parameter der Lebensqualität (Schmerz, Husten, Dyspnoe) (**Evidenzgrad 1b**).

In einer weiteren Phase-III-Studie wurde Docetaxel gegen Vinorelbin oder Ifosfamid in der Zweitlinie überprüft. Es konnte kein signifikanter Unterschied im primären Studienziel (mediane Überlebenszeit) gezeigt werden, jedoch fanden sich signifikante Unterschiede in den sekundären Studienzielen (1-Jahres-Überleben und progressionsfreies Überleben).

In einer Metaanalyse, die 865 Patienten einschloss, konnte gezeigt werden, dass Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen gegenüber einer wöchentlichen Applikation mit 33–36 mg/m² hinsichtlich Überleben und progressionsfreiem Überleben äquieffektiv ist. Die wöchentliche Applikation von Docetaxel weist gegenüber der 3-wöchentlichen signifikante Vorteile

hinsichtlich der hämatologischen Toxizitäten (Granulozytopenie und febrile Granulozytopenie) auf (**Evidenzgrad 1b**).

In zwei weiteren Studien wurden Topotecan und Vinflunin im Vergleich zu Docetaxel (Non-Inferiority-Design) untersucht. Für Topotecan 2,3 mg/m² (oral) d1–5 alle 3 Wochen konnte Äquieffektivität gegenüber Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens (25,1 vs 28,7 %; HR = 1,23, CI 1,06–1,44) sowie der Zeit bis zur Tumorprogression (11 vs. 13 Wo, p = 0,02, HR = 1,2; CI 1,02–1,39) gezeigt werden. Gleichermäßen

wurde für Vinflunin (320 mg/m²) Äquieffektivität gegenüber Docetaxel für das primäre Studienziel (progressionsfreies Überleben 2,3 vs. 2, 3 Monate) und die sekundären Studienziele gezeigt werden. In beiden Studien liegen keine Subgruppenanalysen für PS 2-Patienten vor. Für beide Substanzen ist allerdings bisher keine formale Zulassung erteilt worden.

Stellenwert rezeptor- bzw. ligandenspezifischer Therapieansätze

In einer randomisierten Studie (Non-Inferiority-Design) wurde für Gefitinib Äquivalenz im Vergleich zu Docetaxel gezeigt (Hazard Ratio Gesamtüberleben). Im Hinblick auf die Lebensqualität war die Behandlung mit Gefitinib günstiger. Die ergänzenden Daten der I-PASS-Studie haben zur Zulassung von Gefitinib bei Patienten mit Nachweis einer aktivierenden EGF-Rezeptor-Mutation (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien geführt. In einer randomisierten Studie wurde für Erlotinib im Vergleich zu BSC (ECOG 2, 25%; ECOG 3, 9%; platinbasierte Vortherapie, 92%; ≥ 2 Vortherapien, 50%) eine signifikante Verbesserung der

medianen Überlebenszeit gezeigt.

Prädiktoren für Ansprechen auf Erlotinib, die in einer multivariaten Analyse definiert wurden, waren Nieraucherstatus, d. h. < 100 Zigaretten lebenslang (p < 0,001), Adenokarzinom (p = 0,01) und EGFR Expression (p = 0,03). Die Expression von EGFR hatte keinen Einfluss hinsichtlich progressionsfreiem Überleben und Überleben.

Empfehlungen

- Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie wird die Durchführung einer Zweitlinientherapie bis zum Progress oder Auftreten von Toxizitäten empfohlen (**Empfehlungsgrad A**). Trotz niedriger Ansprechraten kann eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung tumorbedingter Symptome erreicht werden. In Phase-III-Studien sind mit entsprechender Evidenz geprüft: Docetaxel, Pemetrexed, Topotecan, Vinflunin, Gefitinib und Erlotinib. Zugelassen für die Behandlung sind allerdings nur: Docetaxel, Pemetrexed (Nicht-Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.
- Gefitinib ist bei aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors (insbesondere del. 19; exon 21 L858R) in allen Therapielinien, auch in der Zeitlinientherapie, zur Behandlung zugelassen (**Empfehlungsgrad B**). In der zulassungsrelevanten Studie erfolgte die Analyse des Mutationsstatus bei Patienten mit einem Adenokarzinom und minimalem Nikotinkonsum (94% Nieraucher).

	<ul style="list-style-type: none">• Bei Patienten, die nach einer Zweitlinientherapie progredient sind, kann eine Drittlinientherapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B).• Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomenkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinienbehandlung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad D).
--	--

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE technology appraisal guidance, 2013:</p> <p>Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene [55]</p>	<p>Guidance</p> <p>1.1 Crizotinib is not recommended within its marketing authorisation, that is, for treating adults with previously treated anaplastic-lymphoma-kinase-positive advanced non-small-cell lung cancer</p> <p>1.2 People currently receiving crizotinib that is not recommended according to 1.1 should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop</p>
<p>Semlitsch T et al., 2013:</p> <p>Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [71]</p>	<p>Current treatment</p> <p>As second line therapy the following treatments are recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> • single agent chemotherapy (docetaxel or PEM) • targeted agent therapy (e.g. erlotinib) • a platinum based combination therapy for patients with EGFR mutation and progressive disease after tyrosine kinase inhibitor treatment (e.g. erlotinib) <p>For ALK-positive NSCLC patients the targeted agent crizotinib is the currently recommended treatment option as first or second line therapy. Chemotherapy is an appropriate option for these patients with disease progression on crizotinib. As patients with the ALK fusion oncogene do not appear to respond to EGFR tyrosine kinase inhibitors, erlotinib therapy is not recommended.</p>
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC), 2013:</p> <p>Crizotinib (Xalkori) - treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [70]</p>	<p>crizotinib (Xalkori®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).</p> <p>In a phase III clinical study in patients with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced NSCLC, crizotinib significantly increased progression-free survival compared with standard chemotherapy.</p> <p>This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of crizotinib. This SMC advice is contingent upon the continuing availability of the patient access scheme in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.</p>
<p>Breuer J et al., 2013:</p> <p>Afatinib (Giotrif®) for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or</p>	<p>Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft</p> <p>Afatinib (Giotrif®) as monotherapy is indicated for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutations.</p>

<p>metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s) [8]</p>	<p>Current treatment</p> <p>Modalities for the treatment of NSCLC which are generally used are surgery, radiation therapy, chemotherapy and targeted therapy. Depending on disease status, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status and prognostic factors, these treatments can be used either alone or in combination [12].</p> <p>First-line therapy of advanced NSCLC depends on a number of factors, such as tumour stage, histo-pathological subtype and performance status. Current treatment options for the first-line therapy of patients with advanced or metastatic lung cancer are:</p> <p>double-agent chemotherapy regimen based on a platinum compound (cisplatin, carboplatin) in addition to one out of numerous other substances (paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine or docetaxel and pemetrexed)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> other chemotherapy regimens: due to the toxicity of platinum-based regimens, other drug combinations can be used (gemcitabine + docetaxel/paclitaxel/vinorelbine/pemetrexed, paclitaxel + vinorelbine) <input type="checkbox"/> single-agent chemotherapy as first-line treatment may be used for elderly patients <input type="checkbox"/> targeted therapies: EGFR inhibitors (erlotinib, gefitinib), monoclonal antibodies (bevacizumab) <input type="checkbox"/> a combined modality approach [10, 12, 15]. <p>If patients are EGFR mutational status positive, EGFR-TK inhibitors (e.g. erlotinib, gefitinib) are increasingly used as standard first-line therapy, whereas patients with either unknown EGFR status or without EGFR mutation receive chemotherapy doublets, either alone or in combination with a monoclonal antibody (bevacizumab). If patients with driver mutations have initially been treated with chemotherapy, targeted therapy with a specific inhibitor is indicated after progression on the initial chemotherapy regimen either alone or in combination with chemotherapy [15, 16].</p> <p>[10] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer (V 2.2013). 2013 [24.09.2013]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.</p> <p>[12] Lilenbaum R. Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer. 2013 [26.09.2013]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?detect-edLanguage=en&source=search_result&search=therapy+nsclc&selected-Title=3~150&provider=noProvider.</p> <p>[15] Lilenbaum R. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. 2013 [26.09.2013]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor?detect-edLanguage=en&source=search_result&search=first+line+therapy+nsclc&selected-Title=8~150&provider=noProvider.</p> <p>[17] Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15).</p>
<p>NICE, 2014:</p>	<p>Guidance</p>

Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, TA 310 [56]

Afatinib is recommended as an option, within its marketing authorisation, for treating adults with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer only if:

- the tumour tests positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) mutation **and**
- the person has not previously had an EGFR-TK inhibitor **and**
- the manufacturer provides afatinib with the discount agreed in the patient access scheme.

Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer

The Appraisal Committee considered evidence submitted by the manufacturer of afatinib and a review of this submission by the Evidence Review Group.

Because there was no head-to-head randomised controlled trial comparing the effectiveness of afatinib with erlotinib or gefitinib for progression-free survival or overall survival, the manufacturer presented a mixed treatment comparison. This was based on a previous mixed treatment comparison conducted for Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-smallcell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 192), which was adapted to include data on the effectiveness of afatinib based on the LUXLung 3 and 6 studies and erlotinib. The studies used to populate the mixed treatment comparison were identified through systematic review. The manufacturer identified 20 randomised controlled trials, 4 of which included gefitinib (first SIGNAL trial, IPASS trial, Mitsudomi 2010, Maemondo 2010) and 1 that included erlotinib (EURTAC trial).

Clinical effectiveness

The Committee discussed current clinical practice for treating EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic NSCLC. The clinical specialists highlighted that the standard first choice of treatment for NSCLC with EGFR positive tyrosine kinase mutations was a tyrosine kinase inhibitor, which is in line with Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 258) and Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NICE technology appraisal guidance 192). The Committee was also aware of evidence presented in the manufacturer's submission which stated that 99% of eligible patients receive either erlotinib or gefitinib as a first-line treatment. The Committee concluded that treatment with erlotinib and gefitinib is standard practice for most people presenting with EGFR mutation-positive locally advanced or metastatic NSCLC.

Conclusion:

The Committee concluded that on balance afatinib is likely to have similar clinical efficacy to erlotinib and gefitinib.

<p>NICE, 2012:</p> <p>Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer, TA 258 [53]</p>	<p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer's submission focussed on a comparison of erlotinib with gefitinib for first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive NSCLC. The manufacturer's submission did not include pemetrexed plus cisplatin or carboplatin as a comparator because of the declining use in clinical practice of this combination for first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive NSCLC and the absence of suitable data for comparison in this population.</p> <p>Guidance</p> <p>Erlotinib is recommended as an option for the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • they test positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR TK) mutation and • the manufacturer provides erlotinib at the discounted price agreed under the patient access scheme (as revised in 2012).
<p>NICE, 2010:</p> <p>Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer. NICE technology appraisal guidance 190 [52]</p>	<p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer's submission contained evidence on the clinical effectiveness of pemetrexed maintenance therapy compared with best supportive care. The manufacturer stated that pemetrexed is the only chemotherapy currently licensed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer in the UK and worldwide. Therefore, the comparator used in the clinical trial was placebo plus best supportive care.</p> <p>Guidance</p> <p>People who have received pemetrexed in combination with cisplatin as first-line chemotherapy cannot receive pemetrexed maintenance treatment.</p> <p>Pemetrexed is recommended as an option for the maintenance treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology if disease has not progressed immediately following platinum-based chemotherapy in combination with gemcitabine, paclitaxel or docetaxel.</p>
<p>NICE, 2009:</p> <p>Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer [51]</p>	<p>The manufacturer's submission</p> <p>In the submission the manufacturer compared pemetrexed plus cisplatin (pemetrexed/cisplatin) with gemcitabine plus cisplatin (gemcitabine/cisplatin). The manufacturer justified this choice of comparator with marketing data that suggest gemcitabine plus a platinum drug accounts for 80% of first-line NSCLC treatment, and the fact that according to a meta-analysis and clinical opinion cisplatin is the preferred platinum drug. The manufacturer identified gemcitabine plus carboplatin (gemcitabine/carboplatin) and docetaxel plus cisplatin (docetaxel/cisplatin) as additional comparators. The manufacturer stated that carboplatin is still commonly used in the UK because patients do not need the same hydration that is necessary with cisplatin. It also stated that docetaxel is used occasionally because it requires fewer infusions than gemcitabine.</p>

	<p>Guidance</p> <p>1.1 Pemetrexed in combination with cisplatin is recommended as an option for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) only if the histology of the tumour has been confirmed as adenocarcinoma or large-cell carcinoma.</p> <p>1.2 People who are currently being treated with pemetrexed for NSCLC but who do not meet the criteria in 1.1 should have the option to continue their therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.</p>
<p>NICE, 2012: Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer, TA 192 [54]</p>	<p>The manufacturer's submission</p> <p>The manufacturer's decision problem compared gefitinib with gemcitabine and carboplatin, paclitaxel and carboplatin, vinorelbine and cisplatin, and gemcitabine and cisplatin. The decision problem defined the population as patients with locally advanced or metastatic NSCLC who are previously untreated and who test positive for an EGFR-TK mutation (EGFR-TK mutation-positive patients). Outcomes were defined as overall survival, progression-free survival, objective tumour response rates, health-related quality of life and adverse events associated with treatment. In the economic evaluation the incremental cost per quality-adjusted life year (QALY) gained was presented. A lifetime horizon was used, and costs were considered from the perspective of the NHS and personal social services (PSS).</p> <p>Guidance</p> <p>Gefitinib is recommended as an option for the first-line treatment of people with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) if: they test positive for the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR TK) mutation and the manufacturer provides gefitinib at the fixed price agreed under the patient access scheme.</p>

Primärstudien

Da ausreichend Information aus aggregierter Evidenz vorliegt, wurde eine Suche nach Primärliteratur nicht durchgeführt.

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
#2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw
#3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
#4	#2 and #3
#5	nsclc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#1 or #4 or #5
#7	#1 or #4 or #5 Publication Year from 2009 to 2014

Cochrane Library (Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees
#2	((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw)
#3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw
#4	#2 and #3
#5	nsclc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	advanced or metastas* or metastat* or recurren* or ((3rd or third or 2nd or second) and line) or (stage next III*) or (stage next IV):ti,ab,kw
#7	(#4 or #5) and #6
#8	#1 or #7
#9	#1 or #7 Publication Year from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]
#2	(((((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract])) OR nonsmall[Title/Abstract])) AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract]
#3	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
#4	(#2) AND #3

Suchschritt	Suchfrage
#5	nsclc*[Title/Abstract]
#6	(#4) OR #5
#7	(((((advanced[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract])) OR (((((3rd[Title/Abstract]) OR third[Title/Abstract]) OR 2nd[Title/Abstract]) OR second[Title/Abstract])) AND line[Title/Abstract])) OR ((stage III*[Title/Abstract]) OR stage IV[Title/Abstract])
#8	(#6) AND #7
#9	(#1) OR #8
#10	(#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#11	(#9) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#12	(#10) OR #11
#13	(#12) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/21"[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 21.07.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	carcinoma, non small cell lung[MeSH Terms]
#2	(((((non[Title/Abstract]) AND small[Title/Abstract])) OR nonsmall[Title/Abstract])) AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract]
#3	((((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract])
#4	(#2) AND #3
#5	nsclc*[Title/Abstract]
#6	((#1) OR #4) OR #5
#7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]))

Suchschritt	Suchfrage
	OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title)
#8	(#6) AND #7
#9	(#8) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/21"[PDAT])

Anlage 1: Levels of Evidence and Grades of Recommendation, aus: SIGN 2014

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1 ⁺⁺	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1 ⁺	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1 ⁻	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2 ⁺⁺	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2 ⁺	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2 ⁻	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion
GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 ⁺⁺ , and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 ⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺⁺ , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1 ⁺⁺ or 1 ⁺
C	A body of evidence including studies rated as 2 ⁺ , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺⁺
D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2 ⁺
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Anlage 2: Standard Treatment Options for NSCLC aus: *National Cancer Institut 2014*

Table 11. Standard Treatment Options for NSCLC

[Enlarge](#)

Stage (TNM Staging Criteria)		Standard Treatment Options	
Occult NSCLC		Surgery	
Stage 0 NSCLC		Surgery	
		Endobronchial therapies	
Stages IA and IB NSCLC		Surgery	
		Radiation therapy	
Stages IIA and IIB NSCLC		Surgery	
		Neoadjuvant chemotherapy	
		Adjuvant chemotherapy	
		Radiation therapy	
Stage IIIA NSCLC	Resected or resectable disease	Surgery	
		Neoadjuvant therapy	
		Adjuvant therapy	
	Unresectable disease	Radiation therapy	
		Chemoradiation therapy	
	Superior sulcus tumors	Radiation therapy alone	
		Radiation therapy and surgery	
		Concurrent chemotherapy with radiation therapy and surgery	
		Surgery alone (for selected patients)	
	Tumors that invade the chest wall	Surgery	
		Surgery and radiation therapy	
		Radiation therapy alone	
		Chemotherapy combined with radiation therapy and/or surgery	
	Stage IIIB NSCLC		Sequential or concurrent chemotherapy and radiation therapy
			Chemotherapy followed by surgery (for selected patients)
			Radiation therapy alone
Stage IV NSCLC		Cytotoxic combination chemotherapy (first line)	
		Combination chemotherapy with bevacizumab or cetuximab	
		EGFR tyrosine kinase inhibitors (first line)	
		EML4-ALK inhibitors in patients with EML-ALK translocations	

Stage (TNM Staging Criteria)	Standard Treatment Options
	<u>Maintenance therapy following first-line chemotherapy</u>
	<u>Endobronchial laser therapy and/or brachytherapy (for obstructing lesions)</u>
	<u>External-beam radiation therapy (primarily for palliation of local symptomatic tumor growth)</u>
Recurrent NSCLC	<u>Radiation therapy (for palliation)</u>
	<u>Chemotherapy or kinase inhibitors alone</u>
	<u>EGFR inhibitors in patients with/without EGFR mutations</u>
	<u>EML4-ALK inhibitors in patients with EML-ALK translocations</u>
	<u>Surgical resection of isolated cerebral metastasis (for highly selected patients)</u>
	<u>Laser therapy or interstitial radiation therapy (for endobronchial lesions)</u>
	<u>Stereotactic radiation surgery (for highly selected patients)</u>

Anlage 3: Summary of Recommendations aus: Azzoli et. al 2011

Table 1. Summary of Recommendations	
Recommendation	Summary
A. First-line chemotherapy	
A1	Evidence supports use of chemotherapy in patients with stage IV* NSCLC with ECOG/Zubrod performance status of 0, 1, possibly 2
A2	In patients with performance status of 0 or 1, evidence supports using combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy; platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate and marginally superior in OS; nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy; recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy
A3	Available data support use of single-agent chemotherapy in patients with performance status of 2; data are insufficient to make recommendation for or against using combination of two cytotoxic drugs in patients with performance status of 2
A4	Evidence does not support selection of specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone
A5	Choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable; drugs that may be combined with platinum include third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine; evidence suggests cisplatin combinations result in higher response rates than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents; carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin but more likely to cause thrombocytopenia
A6	In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is stable but not responding to treatment; two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles; for patients with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered; limitations of this data are such that break from cytotoxic chemotherapy after fixed course is also acceptable, with initiation of second-line chemotherapy at disease progression
A7	In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy; in unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy; first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating <i>EGFR</i> mutations; if <i>EGFR</i> mutation status is negative or unknown, cytotoxic chemotherapy is preferred (see A2)
A8	On basis of results of one large phase III RCT, update committee recommends addition of bevacizumab (15 mg/kg every 3 weeks) to carboplatin/paclitaxel, except for patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG performance status > 1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension; bevacizumab may be continued as tolerated until disease progression
A9	On basis of results of one large phase III RCT, clinicians may consider addition of cetuximab to cisplatin/vinorelbine in first-line therapy in patients with <i>EGFR</i> -positive tumor as measured by immunohistochemistry; cetuximab may be continued as tolerated until disease progression
B. Second-line chemotherapy	
B1	Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when disease has progressed during or after first-line platinum-based therapy
B2	Evidence does not support selection of specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone
C. Third-line chemotherapy	
C1	When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with performance status of 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib
C2	Data are not sufficient to make recommendation for or against using cytotoxic drug as third-line therapy; these patients should consider experimental treatment, clinical trials, and best supportive care
D. Molecular analysis	
D1	Evidence is insufficient to recommend routine use of molecular markers† to select systemic treatment in patients with metastatic NSCLC
D2	To obtain tissue for more accurate histologic classification or investigational purposes, update committee supports reasonable efforts to obtain more tissue than that contained in routine cytology specimen
<p>NOTE. Bold font indicates 2011 focused update changes.</p> <p>Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; RCT, randomized clinical trial; TKI, tyrosine kinase inhibitor.</p> <p>*As defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project, for the 7th edition of the TNM Classification of Malignant tumors.^{10a}</p> <p>†In April 2011, ASCO issued a Provisional Clinical Opinion regarding EGFR testing; it will be incorporated into future updates of NSCLC guideline: On the basis of the results of five phase III RCTs, patients with NSCLC who are being considered for first-line therapy with an EGFR TKI (patients who have not previously received chemotherapy or an EGFR TKI) should have their tumor tested for <i>EGFR</i> mutations to determine whether an EGFR TKI or chemotherapy is appropriate first-line therapy (http://www.asco.org/pco/egfr).</p>	

Literatur

Lit

1. **Al-Saleh K, Quinton C, Ellis PM.** Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol* 2012; 19 (1): e9-e15.
2. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer - stage III. Calgary, Alb (CAN): Alberta Health Service (AHS) 2012; <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu003-nlscs-stage3.pdf>, Zugriff am 08.09.2014.
3. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV, Stand: November 2013. Edmonton (CAN): Alberta Health Services 2013; <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>, Zugriff am 22.07.2014.
4. **Azim HA, Jr., Elattar I, Loberiza FR, Jr., Azim H, Mok T, Ganti AK.** Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic overview. *Lung Cancer* 2009; 64 (2): 194-8.
5. **Azzoli CG, Giaccone G, Temin S.** American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract* 2010; 6 (1): 39-43.
6. **Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S Jr, Brahmer J, Johnson DH, Laskin JL, Masters G, Milton D, Nordquist L, Pao W, Pfister DG, Piantadosi S, Schiller JH, Smith R, Smith TJ, Strawn JR, Trent D, Giaccone G.** 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (28): 3825-31.
7. **Botrel TE, Clark O, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B.** Efficacy of bevacizumab (Bev) plus chemotherapy (CT) compared to CT alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2011; 74 (1): 89-97.
8. **Breuer J, Nachtnebel A.** Afatinib (Giotrif®) for the treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s). Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA) 2013;
9. **Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, Sperduti I, Gelibter A, Scagliotti GV, Cognetti F, Giannarelli D.** Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22 (10): 2277-85.
10. **Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J, Filipits M, Fischer JR, Georgoulas V, Gridelli C, Hirsch FR, Jassem J, Kosmidis P, Krzakowski M, Manegold C, Pujol JL, Stahel R, Thatcher N, Vansteenkiste J, Minichsdorfer C, Zochbauer-Muller S, Pirker R, Zielinski CC.** Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23 (5): 1223-9.

11. **Brown T, Pilkington G, Bagust A, Boland A, Oyee J, Tudur-Smith C, Blundell M, Lai M, Martin SC, Greenhalgh J, Dundar Y, Dickson R.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17 (31): 1-278.
12. **Cancer Care Ontario.** Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline, Stand: Mai 2014. Toronto: Cancer Care Ontario, 2014 <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>, Zugriff am 22.7.2014.
13. **Chen P, Wang L, Liu B, Zhang HZ, Liu HC, Zou Z.** EGFR-targeted therapies combined with chemotherapy for treating advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 (3): 235-43.
14. **Chen X, Liu Y, Roe OD, Qian Y, Guo R, Zhu L, Yin Y, Shu Y.** Gefitinib or erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8 (3): e59314.
15. **Cui J, Cai X, Zhu M, Liu T, Zhao N.** The efficacy of bevacizumab compared with other targeted drugs for patients with advanced NSCLC: a meta-analysis from 30 randomized controlled clinical trials. *PLoS One* 2013; 8 (4): e62038.
16. **de Castria TB, da Silva Edina MK, Gois Aecio FT, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (8): CD009256.
17. **de Marinis F., Rossi A, Di MM, Ricciardi S, Gridelli C.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer* 2011; 73 (1): 1-10.
18. **Des Guetz G., Uzzan B, Nicolas P, Valeyre D, Sebbane G, Morere JF.** Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;
19. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft.** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Interdisziplinäre S3-Leitlinie (AWMF Leitlinien-Register Nr.020-007). *Pneumologie* 2010; 64 (Supplement 2): e1-e164. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_und_Nachsorge_des_Lungenkarzinoms_lang_02-2010_02-2015.pdf, Zugriff am 08.09.2014.
20. **Di Maio M., Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachters FM, Gebbia V, Smit EF, Morabito A, Gallo C, Perrone F, Gridelli C.** Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (11): 1836-43.
21. **Ganguli A, Wiegand P, Gao X, Carter JA, Botteman MF, Ray S.** The impact of second-line agents on patients' health-related quality of life in the treatment for non-small cell lung cancer: a systematic review. *Qual Life Res* 2013; 22 (5): 1015-26.

22. **Gao G, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** A meta-analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009; 65 (3): 339-44.
23. **Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, Guo J, Deng Q, Zhou C.** Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer* 2011;
24. **Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, Aziz F, Wang D, Zhang T.** Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011; 22 (9): 842-52.
25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf, Zugriff am 22.7.2014.
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI-Off-Label-Use Teil A Ziffer III. Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) - Kombinationstherapie, Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers, Juli 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2895/2014-07-17_AM-RL-VI_Carboplatin-haltige%20AM_TrG.pdf, Zugriff am 22.07.2014.
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib, Mai 2014. Berlin (Ger): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf, Zugriff am 22.07.2014.
28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib, vom 2. Mai 2013. Berlin (Ger): G-BA 2013; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf, Zugriff am 17.07.2013.
29. **Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK.** First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (2): 260-74.
30. **Grossi F, Aita M, Defferrari C, Rosetti F, Brianti A, Fasola G, Vinante O, Pronzato P, Pappagallo G.** Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. *Oncologist* 2009; 14 (5): 497-510.
31. **Haaland B, Tan PS, de CG, Jr., Lopes G.** Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating mutations. *J Thorac Oncol* 2014; 9 (6): 805-11.

32. **Health Technology Assessment.** Clinical and cost effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2011; <http://www.hta.ac.uk/2238>, Zugriff am 22.08.2014.
33. **Ibrahim EM.** Frontline gefitinib in advanced non-small cell lung cancer: Meta-analysis of published randomized trials. Ann Thorac Med 2010; 5 (3): 153-60.
34. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung [A12-15]). Köln (GER): IQWiG 2013; https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a12_15_crizotinib_nutzenbewertung_gemass_35a_sgb_v_dossierbewertung.3048.html, Zugriff am 22.07.2014.
35. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** [A13-13] Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib), Stand: April 2013. Köln (GER): IQWiG 2013; (IQWiG-Berichte Nr. 162).https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf, Zugriff am 22.07.2014.
36. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A13-41, Version 1.0, Stand: Februar 2014). Köln (GER): IQWiG 2014; (IQWiG-Berichte Nr. 206); https://www.iqwig.de/download/A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 22.07.2014.
37. **Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Gefitinib versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol 2011; 50 (4): 582-8.
38. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Non-platinum doublets were as effective as platinum-based doublets for chemotherapy-naive advanced non-small-cell lung cancer in the era of third-generation agents. J Cancer Res Clin Oncol 2013; 139 (1): 25-38.
39. **Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q.** Paclitaxel plus platinum or gemcitabine plus platinum in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: results from 6 randomized controlled trials. Int J Clin Oncol 2013; 18 (6): 1005-13.
40. **June KL.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis (Provisional abstract). JAMA 2014; 311 (14): 1430-7.
41. **Ku GY, Haaland BA, de Lima LG, Jr.** Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials. Lung Cancer 2011; 74 (3): 469-73.
42. **Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, Tan EH, Ho JC, Chu dT, Zaatar A, Osorio Sanchez JA, Vu VV, Au JS, Inoue A, Lee SM, GebSKI V, Yang JC.** 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.
43. **Lee JK, Hahn S, Kim DW, Suh KJ, Keam B, Kim TM, Lee SH, Heo DS.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. JAMA 2014; 311 (14): 1430-7.

44. **Li C, Sun Y, Pan Y, Wang Q, Yang S, Chen H.** Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. *Lung* 2010; 188 (5): 359-64.
45. **Li N, Yang L, Ou W, Zhang L, Zhang SL, Wang SY.** Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One* 2014; 9 (7): e102777.
46. **Li X, Wang H, Lin W, Xu Q.** Efficacy of combining targeted therapy with pemetrexed or docetaxel as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2014;
47. **Liang W, Wu X, Fang W, Zhao Y, Yang Y, Hu Z, Xue C, Zhang J, Zhang J, Ma Y, Zhou T, Yan Y, Hou X, Qin T, Dinglin X, Tian Y, Huang P, Huang Y, Zhao H, Zhang L.** Network meta-analysis of erlotinib, gefitinib, afatinib and icotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. *PLoS One* 2014; 9 (2): e85245.
48. **Lima AB, Macedo LT, Sasse AD.** Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6 (8): e22681.
49. **Liu S, Wang D, Chen B, Wang Y, Zhao W, Wu J.** The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer* 2011; 73 (2): 203-10.
50. **Morth C, Valachis A.** Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer* 2014; 84 (3): 209-14.
51. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer (TA181). London (UK): NICE 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/TA181>, Zugriff am 22.08.2014.
52. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Pemetrexed for the maintenance treatment of non-small-cell lung cancer (TA190). London (UK): NICE 2010; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta190>, Zugriff am 20.08.2014.
53. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Erlotinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR-TK mutation-positive non-small-cell lung cancer (TA 258). London (UK): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta258/resources/guidance-erlotinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-egfrtk-mutationpositive-nonsmallcell-lung-cancer-pdf>, Zugriff 22.08.2014.
54. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA 192). London (UK): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta192/resources/guidance-gefitinib-for-the-firstline-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf>; Zugriff am 22.07.2014.
55. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Crizotinib for previously treated non- small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene (TA 296). London (UK): NICE 2013; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta296/resources/guidance-crizotinib-for-previously->

[treated-nonsmallcell-lung-cancer-associated-with-an-anaplastic-lymphoma-kinase-fusion-gene-pdf](#), Zugriff am 28.07.2014.

56. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (TA 310). London (UK): NICE 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta310/resources/guidance-afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutationpositive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf>, Zugriff am 22.07.2014.
57. **Ouyang PY, Su Z, Mao YP, Deng W, Xie FY**. Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8 (11): e79000.
58. **Pan G, Ke S, Zhao J**. Comparison of the efficacy and safety of single-agent erlotinib and doublet molecular targeted agents based on erlotinib in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2013; 8 (2): 107-16.
59. **Perez-Moreno MA, Galvan-Banqueri M, Flores-Moreno S, Villalba-Moreno A, Cotrina-Luque J, Bautista-Paloma FJ**. Systematic review of efficacy and safety of pemetrexed in non-small-cell-lung cancer. *Int J Clin Pharm* 2014; 36 (3): 476-87.
60. **Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Barni S**. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Clin Lung Cancer* 2012; 13 (2): 107-14.
61. **Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Ardine M, Barni S**. Platinum rechallenge in patients with advanced NSCLC: a pooled analysis. *Lung Cancer* 2013; 81 (3): 337-42.
62. **Pilotto S, Di MM, Peretti U, Kinspergher S, Brunelli M, Massari F, Sperduti I, Giannarelli D, de MF, Tortora G, Bria E**. Predictors of outcome for patients with lung adenocarcinoma carrying the epidermal growth factor receptor mutation receiving 1st-line tyrosine kinase inhibitors: Sensitivity and meta-regression analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 90 (2): 135-45.
63. **Qi WX, Sun YJ, Shen Z, Yao Y**. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials. *J Chemother* 2014; 1973947814Y0000000189.
64. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y**. Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012; 190 (5): 477-85.
65. **Qi WX, Tang LN, He AN, Shen Z, Lin F, Yao Y**. Erlotinib and pemetrexed as maintenance therapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and indirect comparison. *Curr Med Res Opin* 2012;
66. **Qi WX, Wang Q, Jiang YL, Sun YJ, Tang LN, He AN, Min DL, Lin F, Shen Z, Yao Y**. Overall survival benefits for combining targeted therapy as second-line treatment for advanced non-small-cell-lung cancer: a meta-analysis of published data. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55637.
67. **Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, Diekemper R, Detterbeck FC, Arenberg DA**. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest

Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e314S-e340S.

68. **Russo A, Rizzo S, Fulfaro F, Adamo V, Santini D, Vincenzi B, Gebbia N, Carreca I.** Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis. *Cancer* 2009; 115 (9): 1924-31.
69. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of lung cancer. A national clinical guideline. SIGN Publication No. 137, Stand: Februar 2014. Edinburgh (UK): SIGN 2014; <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>, Zugriff am 22.07.2014.
70. **Scottish Medicines Consortium.** Crizotinib (Xalkori) - treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Stand: Oktober 2013. Glasgow: Scottish Medicines Consortium 2013; http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_Resubmission_FINAL_September_2013_website.pdf, Zugriff am 28.7.2014.
71. **Semlitsch T, Jeitler K.** Crizotinib (Xalkori®) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA) 2013; (4):
72. **Shen G, Bian G, Yu H, Gao M, Kang D, Shen G, Hu S.** Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Clin Oncol* 2014; 2 (1): 146-50.
73. **Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z.** Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014; 83 (2): 231-9.
74. **Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, Stinchcombe TE.** Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e341S-e368S.
75. **Soria JC, Mauguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, Burcoveanu D, Fukuoka M, Besse B, Pignon JP.** Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (1): 20-30.
76. **Tassinari D, Carloni F, Santelmo C, Tamburini E, Lazzari AL, Tombesi P, Sartori S.** Second line treatments in advanced platinum-resistant non small cell lung cancer. A critical review of literature. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4 (1): 27-33.
77. **Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Drudi F, Castellani C, Carloni F, Tombesi P, Lazzari-Agli L.** Noninferiority trials in second-line treatments of nonsmall cell lung cancer: a systematic review of literature with meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Am J Clin Oncol* 2012; 35 (6): 593-9.
78. **Tassinari D, Scarpi E, Sartori S, Tamburini E, Santelmo C, Tombesi P, Lazzari AL.** Second-line treatments in non-small cell lung cancer: a systematic review of literature and metaanalysis of randomized clinical trials. *Chest* 2009; 135 (6): 1596-609.

79. **Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, Hasegawa Y, Ou SH, Takada M, Ando M.** Is consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the literature. *J Thorac Oncol* 2013; 8 (9): 1181-9.
80. **Wang F, Wang LD, Li B, Sheng ZX.** Gefitinib Compared with Systemic Chemotherapy as First-line Treatment for Chemotherapy-naive Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;
81. **Xiao YY, Zhan P, Yuan DM, Liu HB, Lv TF, Song Y, Shi Y.** Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (2): 151-9.
82. **Xu C, Zhou Q, Wu YL.** Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors ? -- A literature-based meta-analysis. *J Hematol Oncol* 2012; 5 (1): 62.
83. **Yang K, Wang YJ, Chen XR, Chen HN.** Effectiveness and safety of bevacizumab for unresectable non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2010; 30 (4): 229-41.
84. **Yang X, Yang K, Kuang K.** The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol Rep* 2014; 16 (6): 390.
85. **Yu Y, Xu X, Du Z, Shi M.** Non-platinum regimens of gemcitabine plus docetaxel versus platinum-based regimens in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis on 9 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;
86. **Yuan DM, Wei SZ, Lu YL, Zhang Y, Miao XH, Zhan P, Yu LK, Shi Y, Song Y.** Single-agent maintenance therapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125 (17): 3143-9.
87. **Zhang J, Zhang W, Huang S, Li H, Li Y, Chen H, Wu W, Zhou W, Wang C, Liao H, Gu L.** Maintenance erlotinib improves clinical outcomes of unresectable advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2012; (2): 849-58.
88. **Zhang JW, Zhao YY, Guo Y, Xue C, Hu ZH, Huang Y, Zhao HY, Zhang J, Wu X, Fang WF, Ma YX, Zhang L.** The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKIs on overall survival of advanced non--small cell lung cancer. *Chin J Cancer* 2013;
89. **Zhang X, Lu J, Xu J, Li H, Wang J, Qin Y, Ma P, Wei L, He J.** Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis. *Respirology* 2012;
90. **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.
91. **Zhong C, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F.** Chemotherapy plus best supportive care versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8 (34): -e58466.