



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

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

Afatinib (neues Anwendungsgebiet)

Vom 20. Oktober 2016

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| A. Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 3. Bürokratiekosten | 14 |
| 4. Verfahrensablauf | 14 |
| 5. Beschluss | 16 |
| 6. Anhang | 20 |
| 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger | 20 |
| B. Bewertungsverfahren | 23 |
| 1. Bewertungsgrundlagen | 23 |
| 2. Bewertungsentscheidung | 23 |
| 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 23 |
| 2.2 Nutzenbewertung | 23 |
| 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 23 |
| 2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen | 23 |
| 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 23 |
| 2.2.4 Therapiekosten | 23 |
| C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 24 |
| 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 25 |
| 2. Ablauf der mündlichen Anhörung | 30 |
| 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 31 |
| 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung | 31 |
| 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens | 32 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 5.1 | Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | 32 |
| 5.2 | Stellungnahme des vfa – Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 98 |
| 5.3 | Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH..... | 112 |
| 5.4 | Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH | 120 |
| 5.5 | Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie und DGHO | 124 |
| 5.6 | Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beat-mungsmedizin e.V. | 144 |
| D. | Anlagen..... | 149 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung..... | 149 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 169 |
| 3. | <i>Nachgereichte Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.....</i> | <i>169</i> |

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

Am 31. März 2016 hat Afatinib (Giotrif[®]) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „Giotrif[®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. April 2016, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Afatinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Afatinib (neues Anwendungsgebiet) 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(n) 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 (neues Anwendungsgebiet) nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Afatinib (neues Anwendungsgebiet) (Giotrif®) gemäß Fachinformation

Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, ist

- a) Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist:
 - Docetaxel
- b) Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist:
 - Best-Supportive-Care

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

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.

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

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 Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbine zugelassen. Zusätzlich ist Carboplatin im Off-Label-Use verordnungsfähig.

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

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

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten:

- Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013
- Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015
- Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015
- Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016
- Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016
- Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016

zu 4. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass bei ausschließlich plattenepithelialer Histologie des NSCLC aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen eine untergeordnete Rolle spielen; diese werden daher bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC², UICC³), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Über-

² International Association for the Study of Lung Cancer.

³ Union for International Cancer Control.

sichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten, für die nach Beendigung der (platinbasierten) Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür steht auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien Docetaxel zur Verfügung.

Der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Plattenepithel-NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet folgendermaßen berücksichtigt:

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand stellt der Nachweis von aktivierenden EGFR-Mutationen einen validen prädiktiven Faktor für die Anwendung von Erlotinib dar, diese treten jedoch überwiegend bei Adenokarzinomen und nur in Einzelfällen bei Tumoren mit plattenepithelialer Histologie auf. Deshalb ist eine eindeutige medizinische Rationale für den regelhaften Einsatz von Erlotinib beim Plattenepithel-NSCLC nicht gegeben.

Hinsichtlich der Expression des EGFR wird davon ausgegangen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Afatinib einen EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus aufweist, wobei die Angaben zur Größe dieser Gruppe in Abhängigkeit vom Cut-off-Wert schwanken.

In der TRUST-Studie wurde gezeigt, dass bis zu 19% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom als EGFR-IHC-negativ angesehen werden können (Cut-off-Wert: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen). Bei 12% der untersuchten Patienten konnte mittels IHC kein EGF-Rezeptor nachgewiesen werden. In der SQUIRE-Studie wurde bei 4,9% der untersuchten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge immunhistochemisch kein EGF-Rezeptor nachgewiesen.

Hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus stellt die Zulassung in Abschnitt 4.1 der Fachinformation für Erlotinib⁴ jedoch fest, dass für Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren (Cut-off-Wert in der Zulassungsstudie BR.21: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen) im Vergleich zu Placebo weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch Erlotinib gezeigt werden konnte und beim Verschreiben von Erlotinib Faktoren berücksichtigt werden sollten, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen.

Da die Studie LUX-Lung 8 keine Vorgaben hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus enthielt ist davon auszugehen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten mit EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus enthalten war.

Zusammengefasst besteht hinsichtlich des EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus keine Schnittmenge zwischen den Zulassungen von Erlotinib und Afatinib.

Bei Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen (EGFR-Wildtyp) lässt sich der therapeutische Stellenwert von Erlotinib in der Zweitlinientherapie des NSCLC auf Basis der vorliegenden Evidenz aus systematischen Reviews sowie entsprechender Leitlinien-Empfehlungen nicht eindeutig ableiten, insbesondere im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Docetaxel, die bei plattenepithelialer Histologie als eine Standardtherapie angesehen wird.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine weitere zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie.

⁴ Fachinformation Erlotinib (Tarceva®), Stand Januar 2016.

Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Afatinib (neues Anwendungsgebiet) wie folgt bewertet:

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel nicht belegt.

Begründung:

Zur Nutzenbewertung von Afatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein direkter und ein indirekter Vergleich vorgelegt.

Für den direkten Vergleich präsentiert der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie LUX-Lung 8.

Es handelt sich dabei um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in der Afatinib direkt mit Erlotinib bei den Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Zweitlinientherapie angezeigt ist, verglichen wird. Die Behandlung erfolgt bis Progress oder Unverträglichkeit. In diese Studie wurden insgesamt 795 Patienten randomisiert, davon 398 in den Afatinib-Arm und 397 in den Erlotinib-Arm.

Da der Komparator der Studie LUX-Lung 8 nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, versucht der pharmazeutische Unternehmer eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel anhand der Studien TITAN, DELTA und TAILOR abzuleiten.

Die TITAN-Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Erlotinib mit einer Chemotherapie aus Docetaxel oder Pemetrexed bei unselektierten Patienten mit NSCLC in der Zweitlinie. Pemetrexed ist jedoch in Deutschland nicht für die Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zugelassen und darüber hinaus liegen keine separaten Daten zum Vergleich von Erlotinib mit Docetaxel für Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor.

Auch aus der DELTA-Studie, die Erlotinib mit Docetaxel bei japanischen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Zweit- oder Drittlinie vergleicht, liegen keine separaten Daten zu Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor.

Die Studien TITAN und DELTA können daher nicht zur Einschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Erlotinib herangezogen werden.

Die TAILOR-Studie vergleicht Erlotinib direkt mit Docetaxel bei Patienten mit NSCLC ohne aktivierende EGFR-Mutationen (mit EGFR-Wildtyp) in der Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie. In Bezug auf die TAILOR-Studie gibt es mehrere Kritikpunkte.

Einerseits entspricht der undifferenzierte Einsatz von Erlotinib beim NSCLC ohne aktivierende EGFR-Mutationen nicht der Zulassung, da Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren

nicht im Anwendungsgebiet eingeschlossen sind. Andererseits wurden in die Studie alle histologischen NSCLC-Typen eingeschlossen, wobei das Adenokarzinom den größten Anteil ausmachte, woraus sich Einschränkungen hinsichtlich der externen Validität ergeben. Ebenso erfolgte eines der beiden verwendeten Dosierungsregimes von Docetaxel nicht zulassungskonform. Ein weiterer methodischer Kritikpunkt ist, dass in der TAILOR-Studie das primäre Studienziel nach Studienbeginn geändert wurde: Das schränkt die Aussagekraft dieser Studie ein, weil für die berichteten Ergebnisse insgesamt zu wenig Ereignisse vorlagen bzw. weil die berichteten Ergebnisse der Studie nicht durch die Fallzahlplanung gedeckt waren, sodass die Studie statistisch unterpower war. Daher kann aus dem statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung von Docetaxel und Erlotinib beim Gesamtüberleben kein Nachweis einer therapeutischen Gleichwertigkeit von Docetaxel und Erlotinib abgeleitet werden.

Aufgrund dieser methodischen Kritikpunkte kann die TAILOR-Studie nicht zur Einschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Erlotinib herangezogen werden.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Meta-Analysen der Studien TITAN, DELTA und TAILOR unterscheiden zwar nach Genotyp des Tumors, nicht jedoch nach Histologie und erlauben somit keine schlüssige Bewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt außerdem einen indirekten Vergleich mit den Studien LUX-Lung 8 und TAILOR vor, in denen Erlotinib als Brückenkompator dient.

Die TAILOR-Studie ist jedoch für einen indirekten Vergleich ungeeignet. Es stehen nicht genügend Informationen zum Studiendesign zur Verfügung, um eine ausreichende Ähnlichkeit der beiden Studien für einen indirekten Vergleich zu gewährleisten, eines der verwendeten Dosierungsregime von Docetaxel entspricht nicht der Vorgaben der Fachinformation und für die relevante Patientenpopulation mit Plattenepithelkarzinom sind nur Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben verfügbar.

Fazit

Die Studie LUX-Lung 8 erlaubt keinen Vergleich von Afatinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel, zudem legt der pharmazeutische Unternehmer keine Evidenz vor, aus der sich eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet zuverlässig ableiten lässt. Damit können die Ergebnisse der Studie LUX-Lung 8 nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.

b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

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

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).

Die Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet, für die eine Behandlung mit Afatinib infrage kommt, bezieht sich auf die Berechnungen der Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Ramucirumab (NSCLC) vom 1. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 (85 657) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 plus die erwartete Inzidenz für 2016 (84 114 + 57 245) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Über sieben Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 – 82 %.
2. Davon befinden sich 61,6 – 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB/IV.
3. Eine plattenepitheliale Histologie weisen 35,9 % der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV auf ⁵.
4. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 - 78,5 % der Fälle durchgeführt.
5. Es wird angenommen, dass bei 66,3 % der NSCLC-Patienten eine Platin-haltige Erstlinienchemotherapie durchgeführt wird.
6. Nach einer Platin-haltige Erstlinienchemotherapie kommt in 31,3 – 44,4 % der Fälle eine Zweitlinientherapie infrage.
7. Ein Anteil von 86,8 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert.

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Giotrif® (Wirkstoff: Afatinib (neues Anwendungsgebiet)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. August 2016):

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 Pneumo-

⁵ Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Nivolumab BMS): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 B; lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 12.08.2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12_Modul3B_Nivolumab.pdf.

logie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2016). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Afatinib wird die entsprechend der Fachinformation für Giotrif® (Stand: März 2016) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körperoberfläche (KOF) oder Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird zur Kostenberechnung ein Standardpatient (gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“) mit einem Körpergewicht von 76,3 kg und einer Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

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.

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ⁶ | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---------------------------------|------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | |
| Afatinib | 1 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | | | | |
| Docetaxel | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17 Zyklen | 1 | 17 |

⁶ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ⁶ | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | | | | |
| Afatinib | 1 x täglich | kontinuierlich | 365 | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | |

Verbrauch:

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis pro Patient pro Behandlungstag | 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: | | | | | |
| Docetaxel | 75 mg/m ² | 141,8 mg | 1 x 160 mg | 17 | 17 Durchstechflaschen mit 160 mg |

- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung | Dosis pro Patient pro Behandlungstag | 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: | | | | | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--------------------------|---|--|
| Afatinib | 2 847,86 € 40 mg, 28 Tabletten | 2 686,72 € [1,77 € ⁷ ; 159,37 € ⁸] |
| Docetaxel | 1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche | 1 329,20 € [1,77 € ⁷ ; 65,76 € ⁸] |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich | |

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 25. Februar 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden.

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

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 sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 29. Mai 2015, eingegangen am 1. Juni 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juli 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Juli 2015 statt.

Am 27. April 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Verfo, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Afatinib (neues Anwendungsgebiet) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. April 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Afatinib (neues Anwendungsgebiet) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juli 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2016 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Oktober 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|---|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. Juli 2015 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie |
| AG § 35a | 30. August 2016 | Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 5. September 2016 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 13. September 2016 27. September 2016 4. Oktober 2016 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahme- verfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Oktober 2016 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 20. Oktober 2016 | Beschlussfassung über die Änderung der Anla- ge XII AM-RL |

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 20. Oktober 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. September 2016 (BAnz AT 27.10.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Afatinib in der Fassung des Beschlusses vom 5. November 2015 [BAnz AT 06.01.2016 B3] nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Afatinib (neues Anwendungsgebiet)

Beschluss vom: 20. Oktober 2016

In Kraft getreten am: 20. Oktober 2016

BAnz AT 08.11.2016 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. März 2016):

Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Docetaxel

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

ca. 2 100 – 5 520 Patienten

- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

ca. 4 620 – 6 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Giotrif® (Wirkstoff: Afatinib (neues Anwendungsgebiet)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. August 2016):

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Afatinib | 35 023,32 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Docetaxel | 22 596,40 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 01.10.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Afatinib | 35 023,32 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 01.10.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: keine

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



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 (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 20. Oktober 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. September 2016 (BANz AT 27.10.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Afatinib in der Fassung des Beschlusses vom 5. November 2015 (BANz AT 06.01.2016 B3) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

„Afatinib

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. März 2016):

Giotrif[®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
 - a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Docetaxel
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
 - b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist
Zweckmäßige Vergleichstherapie:
– Best-Supportive-Care
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist
ca. 2 100 bis 5 520 Patienten
 - b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist
ca. 4 620 bis 6 900 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Giotrif[®] (Wirkstoff: Afatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. August 2016):
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.

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

**4. Therapiekosten**

Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Afatinib | 35 023,32 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Docetaxel | 22 596,40 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Afatinib | 35 023,32 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Best-Supportive-Care | patientenindividuell unterschiedlich |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen: keine“

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. April 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Afatinib (neues Anwendungsgebiet) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Afatinib (neues Anwendungsgebiet: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Plattenepithelhistologie)
Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- **Afatinib (neues Anwendungsgebiet: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Plattenepithelhistologie)**



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Afatinib (neues Anwendungsgebiet: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Plattenepithelhistologie)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-05-01-D-226)

- [Modul 1 \(214.2 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1435/2016-04-28_Modul1_Afatinib.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/230/>

01.08.2016

- [Modul 2 \(184.3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1436/2016-04-28_Modul2_Afatinib.pdf)
- [Modul 3 \(969.6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1437/2016-04-28_Modul3A_Afatinib.pdf)
- [Modul 4 \(3.6 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1438/2016-04-28_Modul4A_Afatinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (4.7 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1440/2016-05-01-D-226_Afatinib_nAWG_Info-zVT.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Afatinib (Giotrif®)

Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, ist

- Docetaxel

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

- Best-Supportive-Care

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

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(355.8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1439/2016-05-01-D-226_Afatinib_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2016
- Mündliche Anhörung: 05.09.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2016 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Afatinib%20-%202016-05-01-D-226>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Afatinib - 2016-05-01-D-226*). 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 beigefügt 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 05.09.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.08.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Afatinib (neues Anwendungsgebiet: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC) (Termin: Mitte Oktober 2016). 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/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/87/>)
- [Verfahren vom 15.05.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/170/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/170/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.09.2016 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Afatinib (neues Anwendungsgebiet)**

Stand: 26.08.2016

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | 22.08.2016 |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 19.08.2016 |
| medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH | 19.08.2016 |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | 22.08.2016 |
| DGHO und AIO | 22.08.2016 |

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

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | | | | | | |
| Peil, Fr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Ja | Nein | Nein |
| Kaiser, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Pfannkuche, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Aßmann, Fr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Rasch, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Nehls, Hr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH | | | | | | |
| Johannes, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | | | | | | |
| Dreher, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Steck, Fr. Dr. | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja |
| DGHO und AIO | | | | | | |
| Eberhardt, Hr. Dr. | Nein | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 22.08.2016 |
| Stellungnahme zu | Afatinib (GIOTRIF®) – Plattenepithelkarzinom der Lunge (Afatinib-2016-05-01-D-226) |
| Stellungnahme von | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Straße 173 55126 Ingelheim am Rhein |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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 Nutzenbewertung von Afatinib (GIOTRIF®) in der Indikation „als Monotherapie zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC⁹ mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet“ durch das IQWiG¹⁰.</p> <p>Die Stellungnahme gliedert sich in vier Abschnitte. Sie erfolgt unter Berücksichtigung der Anforderungen, die sich aus der Verfo¹¹ des G-BA¹², den regulatorischen Anforderungen sowie den Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau der Stellungnahme im Detail.</p> | <p>Die angeführten Aspekte werden in den folgenden Abschnitten jeweils einzeln adressiert.</p> |

⁹ Non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

¹⁰ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

¹¹ Verfahrensordnung

¹² Gemeinsamer Bundesausschuss

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| <i>Tabelle 1: Aufbau der Stellungnahme</i> | | |
| Abschnitt | Thema | |
| | Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme | |
| 1 | Tyrosinkinaseinhibitoren zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge | |
| 1.1 | Das Plattenepithelkarzinom der Lunge ist als eigene Tumorentität zu betrachten | |
| 1.2 | Rationale für eine gegen ErbB ¹³ -Rezeptoren gerichtete Therapie beim Plattenepithelkarzinom der Lunge | |
| 1.3 | Aktueller Stellenwert der gegen ErbB-Rezeptoren gerichteten Therapie beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Lunge | |
| 1.4 | Fazit | |
| 2 | Erlotinib ist neben Docetaxel als ZVT¹⁴ zu berücksichtigen | |
| 2.1 | Zulassungsstatus der Vergleichstherapien | |
| 2.2 | Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse | |
| 2.2.1 | Evidenz von Erlotinib vs. ¹⁵ Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge | |
| 2.2.2 | Kürzlich zugelassene Therapien bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge | |
| 2.2.3 | Leitlinien im Anwendungsgebiet | |
| 2.3 | Beschlüsse des G-BA zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln | |

¹³ V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog

¹⁴ Zweckmäßige Vergleichstherapie

¹⁵ versus

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| 2.4 | Praktische Anwendung | |
| 2.5 | Fazit | |
| 3 | Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Afatinib | |
| 4 | Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen stellt eine valide Abschätzung der GKV-Zielpopulation dar | |
| Anhang A | | |
| <i>Tabelle 2: Abkürzungsverzeichnis</i> | | |
| Abkürzung | Erklärung | |
| ACCP | American College of Chest Physicians | |
| AIOT | Italian Association of Thoracic Oncology | |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology | |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte | |
| BI | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG | |
| BSC | Best Supportive Care | |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | |
| DCR | Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate) | |
| DELTA | Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial | |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie | |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) | |
| EMA | European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde) | |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|---|
| EPAR | European Public Assessment Report | |
| EQ-5D | EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität) | |
| EQ-VAS | EuroQoL-Visual Analogue Scale | |
| ErbB | V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog | |
| ESMO | European Society for Medical Oncology | |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss | |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung | |
| HR | Hazard Ratio | |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen | |
| KI | Konfidenzintervall | |
| n.b. | nicht berichtet | |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network | |
| NSCLC | Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) | |
| ORR | Objective Response Rate (objektive Ansprechrage) | |
| OS | Overall Survival (Gesamtüberleben) | |
| PD-L1 | Programmed Cell Death 1 Ligand | |
| PFS | Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben) | |
| PT | Preferred Term | |
| PS | Performance Status (Allgemeinzustand) | |
| Q | Quartal | |
| QLQ-C30 | Quality of Life Questionnaire-Core 30 | |
| QLQ-LC13 | Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 | |
| RR | Relatives Risiko | |
| SCLC | Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom) | |
| SGB | Sozialgesetzbuch | |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network | |
| TAILOR | Tarceva Italian Lung Optimization tRial | |
| TITAN | Tarceva In Treatment of Advanced NSCLC | |
| TKI | Tyrosinkinase-Inhibitor | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--------------------------------|---|
| UE | Unerwünschtes Ereignis | |
| VerfO | Verfahrensordnung | |
| vs. | versus | |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</p> <p>Nach Ansicht von BI sind folgende Hauptaspekte im weiteren Verfahren der frühen Nutzenbewertung vordringlich zu berücksichtigen:</p> <p><u><i>Das Plattenepithelkarzinom der Lunge stellt eine eigene Tumorentität dar, für die eine gegen ErbB-Rezeptoren-gerichtete Therapiestrategie von Bedeutung ist</i></u></p> <p>Das Plattenepithelkarzinom der Lunge zeigt ein häufigeres Auftreten sowie ein anderes Spektrum somatischer Mutationen und unterscheidet sich deutlich in seiner Biologie sowie im Ansprechen auf verschiedene Therapien vom Adenokarzinom.</p> <p>Daher ist die histologische Differenzierung des NSCLC in Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinom als erster Schritt in der</p> | <p>Die einzelnen Aspekte aus der Zusammenfassung der Stellungnahme werden in den folgenden Abschnitten jeweils einzeln adressiert.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Therapieentscheidung besonders wichtig.</p> <p>Die typischerweise bei Adenokarzinomen beobachteten aktivierenden Mutationen des EGF-Rezeptors¹⁶ (ErbB1) spielen beim Plattenepithelkarzinom nur eine untergeordnete Rolle. Beim Plattenepithelkarzinom der Lunge treten dagegen molekulare Veränderungen auf, die verschiedene Rezeptoren der gesamten ErbB-Familie betreffen.</p> <p>Mit Erlotinib und Afatinib sind zwei TKI¹⁷-Therapien weltweit zugelassen, die in den jeweiligen pivotalen, randomisierten Phase-III-Studien zu einem Überlebensvorteil der Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge führten. Diese beobachtete Wirksamkeit kann nicht auf aktivierenden EGFR-Mutationen beruhen, da sie in dieser Indikation nur selten auftreten.</p> <p>Afatinib ist ein potenter, selektiver und irreversibler Blocker der gesamten ErbB-Familie. Im Unterschied zu Erlotinib bindet Afatinib kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie gebildeten Homo- und Heterodimere und blockiert irreversibel die Signaltransduktion über diese Rezeptoren.</p> <p>Die in der LUX-Lung 8 Studie beobachtete bessere Wirksamkeit</p> | |

¹⁶ Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)

¹⁷ Tyrosinkinase-Inhibitor

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>von Afatinib im Vergleich zu der in dieser Indikation registrierten und von den Leitlinien empfohlenen Substanz Erlotinib, könnte auf dessen pan-ErbB Aktivität und auch den molekularen Veränderungen der ErbB-Rezeptoren beim Plattenepithelkarzinom der Lunge beruhen.</p> <p>Im Vergleich zum reversiblen Rezeptorblocker Erlotinib (EGFR-Inhibitor) stellt Afatinib (pan-ErbB-Inhibitor) die wirksamere orale TKI-Option zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Damit steht für Patienten eine wirksame orale Therapiealternative mit einer breiten ErbB-inhibitorischen Aktivität und mit einem handhabbaren Sicherheitsprofil zur Verfügung. Dieser Stellenwert ist vor dem Hintergrund der neu zugelassenen Therapien im Anwendungsgebiet (Nivolumab, Pembrolizumab, Ramucirumab+Docetaxel), die ebenso wie Docetaxel intravenös verabreicht werden, von Bedeutung.</p> <p><u><i>Erlotinib ist neben Docetaxel als ZVT zu berücksichtigen</i></u></p> <p>Unter Berücksichtigung der gesetzlich festgelegten Kriterien, insbesondere</p> <ul style="list-style-type: none"> • des Zulassungsstatus vorhandener Arzneimittel, • des aktuellen Standes der medizinischen Erkenntnisse ba- | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>sierend auf klinischen Studien und Leitlinien,</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Bewertung vorhandener Arzneimittel durch den G-BA sowie • der Erfahrung aus der praktischen Anwendung <p>erfüllen Erlotinib und Docetaxel aus Sicht von BI gleichermaßen alle Kriterien einer ZVT im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib.</p> <p>Hinzu kommt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet mit den neu zugelassenen Therapieoptionen Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab+Docetaxel weiterentwickelt hat, die zukünftig bei der Bestimmung der ZVT berücksichtigt werden sollten.</p> <p><u><i>Mit der Phase-III-Studie LUX-Lung 8 liegt erstmalig ein direkter Vergleich zweier Wirkstoffe aus der Substanzklasse der TKI vor</i></u></p> <p>Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Afatinib wurde in einem direkten Vergleich mit dem EGFR-TKI Erlotinib in der randomisierten Phase-III-Studie LUX-Lung 8 untersucht, auf der auch die Zulassungserweiterung beruht. Sie wurde an 195 Zentren in 23 Ländern durchgeführt. Die LUX-Lung 8 Studie ist die größte Zweitlinienstudie (n=795), die bisher in dieser Indikation durchgeführt wurde und einen Erstgenerations-TKI mit einem Zweitgenerations-TKI direkt verglich.</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Erlotinib stellte bei der Durchführung der LUX-Lung 8 Studie einen allgemeinen anerkannten Standard im Anwendungsgebiet dar, der von den entsprechenden Länderbehörden stets zustimmend bewertet wurde.</p> <p>Mit einer 19%igen Reduktion des Risikos zu versterben und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 1,1 Monate von 6,8 auf 7,9 Monate ist mit Afatinib als Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge erstmals ein relevanter Fortschritt im Vergleich zu einer aktiven Substanz der ähnlichen Wirkstoffklasse erreicht worden.</p> <p><u><i>Basierend auf den Daten der Zulassungsstudie LUX-Lung 8 sieht BI einen beträchtlichen Zusatznutzen für Afatinib</i></u></p> <p>Für vorbehandelte NSCLC-Patienten mit einem ECOG¹⁸-PS¹⁹ 0-1 sieht BI einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, da es durch die Behandlung mit Afatinib zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie</p> | |

¹⁸ Eastern Cooperative Oncology Group

¹⁹ Performance Status (Allgemeinzustand)

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>zu einer Verbesserung der aus Patientensicht wichtigen Endpunkte PFS²⁰, DCR²¹, schwerwiegende Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen kommt.</p> <p><u>Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen stellt eine valide Abschätzung der Zielpopulation dar</u></p> <p>Aus Sicht von BI sind bei der Berechnung der Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen die Summe aus (verringertes) Inzidenz und 5-Jahresprävalenz mit Lungenkarzinom als Ausgangsbasis zu berücksichtigen und alle verfügbaren Datenquellen, unter Diskussion der vorhandenen Limitationen, einzubeziehen. Unsicherheiten (Unter- sowie Überschätzungen), beispielsweise bedingt durch regional durchgeführte Studien oder kleine Patientenzahlen, wurden im Dossier zur Nutzenbewertung durch die Angabe von Spannen adäquat berücksichtigt. Die von BI angegebene Spannweite der GKV²²-Zielpopulation (3.791-4.165) stellt daher eine valide Abschätzung dar.</p> | |

²⁰ Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)

²¹ Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)

²² Gesetzliche Krankenversicherung

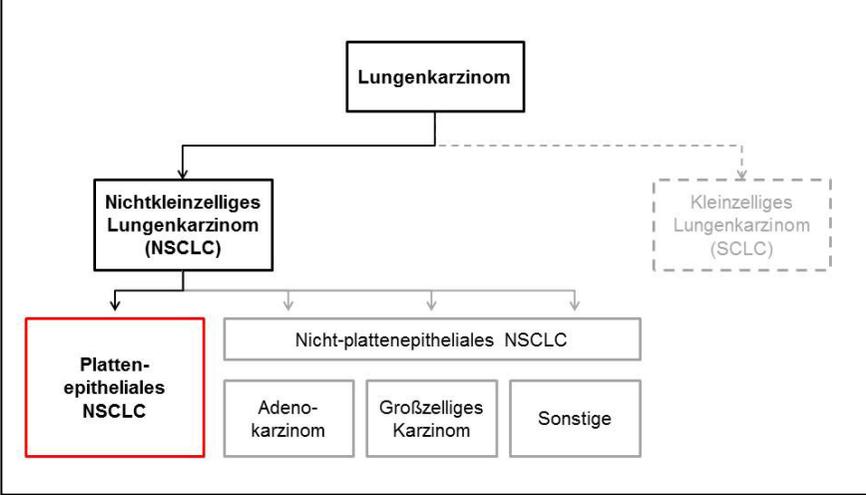
Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| 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>1 Tyrosinkinaseinhibitoren zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge</p> <p>1.1 Das Plattenepithelkarzinom der Lunge ist als eigene Tumorentität zu betrachten</p> <p>Basierend auf den wissenschaftlichen Erkenntnissen der letzten Jahre wird das NSCLC nicht länger als einheitliche Krankheitsentität gesehen, sondern als Cluster unterschiedlicher Erkrankungsvarianten (Travis, 2011).</p> <p>Das Plattenepithelkarzinom der Lunge stellt eine eigene Tumorentität dar. Ungefähr 30% aller NSCLC-Fälle weisen eine Plattenepithelhistologie auf (Hall et al., 2015), für die lange Zeit kaum therapeutische Fortschritte erzielt wurden. Die Tumorbio­logie und genetischen Hintergründe dieser Erkrankung sind noch weitestgehend unverstanden. Im Unterschied zum Adenokarzinom wurden beim NSCLC mit Plattenepithelhistologie vor allem hinsichtlich der</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Identifikation von onkogenen Treibermutationen und deren gezielter Therapie keine vergleichbaren therapeutischen Fortschritte erzielt.</p> <p>Während das Adenokarzinom vor allem bei Nierauchern oder leichten Rauchern diagnostiziert wird, tritt das Plattenepithelkarzinom typischerweise bei Rauchern auf (Ang et al., 2015; Hall et al., 2015). Das Plattenepithelkarzinom der Lunge zeigt ein häufigeres Auftreten sowie ein anderes Spektrum somatischer Mutationen und unterscheidet sich in seiner Biologie vom Adenokarzinom (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Seo et al., 2012; Lawrence et al., 2013).</p> <p>Wie sich aus dem aktuell anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gezeigt hat, ist die histologische Differenzierung des NSCLC in Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinom (siehe Abbildung 1) als erster Schritt in der Therapieentscheidung wichtig, da diese histologischen Subtypen unterschiedlich auf verschiedene Therapien ansprechen.</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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) |
|-----------------|--|---|
| |  <pre>graph TD; LK[Lungenkarzinom] --> NSCLC[Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)]; LK -.-> SCLC[Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)]; NSCLC --> P[Plattenepitheliales NSCLC]; NSCLC --> NP[Nicht-plattenepitheliales NSCLC]; NP --> AK[Adenokarzinom]; NP --> GK[Großzelliges Karzinom]; NP --> S[Sonstige];</pre> <p>Abbildung 1: Differenzierung des Lungenkarzinoms nach der Histologie (Carrato et al., 2014; Travis et al., 2011; Lilly Deutschland GmbH, 2016)</p> <p>So gibt es aktuell mehrere Beispiele unterschiedlicher Wirksamkeit von Medikamenten in Abhängigkeit von der Histologie der Lungenkarzinome: Pemetrexed ist wirksam in der Therapie des Adenokarzinoms, aber nicht des Plattenepithelkarzinoms (Scagliotti et al., 2009). Aber auch antiangiogenetische Substanzen wie beispielsweise Nintedanib oder Ramucirumab scheinen eine bessere Wirk-</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>samkeit bei den Adenokarzinomen als den Plattenepithelkarzinomen zu haben, während Bevacizumab aufgrund der Toxizität nicht beim Plattenepithelkarzinom eingesetzt wird (Reck et al., ESMO²³, 2014; Garon et al., 2014; Roche Registration Limited, 2016a; Oliver et al., 2015).</p> <p>Auch die kürzlich in dieser Indikation zugelassenen Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab zeigten – abhängig von der Histologie der Tumorerkrankung - eine unterschiedliche Wirksamkeit (Borghaei et al., 2015; Brahmer et al., 2015; Herbst et al., 2015). Diese beobachteten Unterschiede werden auch mit den zugrunde liegenden Unterschieden in der Tumorbiologie in Zusammenhang gebracht. So zeigte sich in der Therapie des Adenokarzinoms für Nivolumab eine Abhängigkeit der Wirksamkeit vom PD-L1 Status²⁴ und von der Dynamik der Tumorerkrankung, die beim Plattenepithelkarzinom nicht beobachtet wurde (Borghaei et al., 2015; Brahmer et al., 2015).</p> | |

²³ European Society for Medical Oncology

²⁴ Programmed Cell Death-Ligand 1

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>1.2 Rationale für eine gegen ErbB-Rezeptoren gerichtete Therapie beim Plattenepithelkarzinom der Lunge</p> <p>Basierend auf pivotalen, randomisierten Phase-III-Studien sind zwei EGFR-Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-Inhibitor Erlotinib, pan-ErbB-Inhibitor Afatinib) für die Therapie von Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom weltweit zugelassen. In allen Studien verlängerte die Therapie mit diesen Substanzen das Überleben der Patienten (Shepherd et al., 2005; Soria et al., 2015) (siehe auch Abschnitt 2.2.1).</p> <p>Weitere Studien mit Cetuximab oder Necitumumab in der Erstlinientherapie von Plattenepithelkarzinompatienten unterstützen prinzipiell durch ihre klinischen Daten, dass die Strategie einer gegen ErbB-Rezeptoren-gerichteten Therapie beim NSCLC mit Plattenepithelhistologie erfolgsversprechend ist (Pirker et al., 2009; Thatcher et al., 2015).</p> <p>Fehlregulationen der Mitglieder der ErbB-Rezeptorfamilie spielen in der Onkogenese des NSCLC eine wichtige Rolle. Hervorzuheben ist, dass sich prinzipiell die molekularen Veränderungen der ErbB-Rezeptorfamilie beim Plattenepithelkarzinom der Lunge in ihrem Auftreten und Spektrum von den typischerweise bei Adenokarzinomen beobachteten aktivierenden EGFR-Mutationen unterscheiden (Hall et al., 2015).</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Molekulare Veränderungen der ErbB-Rezeptoren beim Plattenepithelkarzinom der Lunge</u></p> <p>Die ErbB-Familie besteht aus vier Rezeptor-Tyrosinkinase: EGFR, ErbB2, ErbB3 und ErbB4 (Heuckmann et al., 2012). Diese sind in der Zellmembran lokalisiert und bestehen jeweils aus einer extrazellulären ligandenbindenden Domäne, einem transmembranen Bereich und einer zytoplasmatischen Tyrosinkinasedomäne (Reid et al., 2007). Mindestens zehn unterschiedliche Liganden regulieren die Aktivierung der ErbB-Rezeptoren (Solca et al., 2012). Die Aktivierung führt zur Induktion intrazellulärer Signalkaskaden, die Wachstum, Proliferation, Differenzierung und Migration von Zellen regulieren (Reid et al., 2007; Heukamp et al., 2011). Allerdings ist bis auf den EGF-Rezeptor (ErbB1) noch wenig bezüglich dieser Rezeptoren und deren unterschiedlicher Liganden im Bereich des Plattenepithelkarzinoms der Lunge untersucht und bekannt.</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile | <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> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---------------|----------------|----------|---|-----|---|---------------------|-------|--|------------------------------|------|--|-------------------|-----|--|------------------------------|---|--|----------------------|----|-------------------|----------------|-----|--|----------------|-----|--|
| <p><i>Tabelle 3: Häufigkeiten molekularer Veränderungen der ErbB-Rezeptoren beim Plattenepithelkarzinom der Lunge (Hall et al., 2015)</i></p> <table border="1" data-bbox="293 663 1155 1394"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 663 600 743">ErbB Rezeptor</th> <th data-bbox="600 663 734 743">Häufigkeit (%)</th> <th data-bbox="734 663 1155 743">Referenz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 743 600 850">EGFR-Kinasedomäne-Mutation (aktivierende EGFR-Mutationen)</td> <td data-bbox="600 743 734 850">1–3</td> <td data-bbox="734 743 1155 850">(Shigematsu et al., 2005; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 850 600 930">EGFR-Überexpression</td> <td data-bbox="600 850 734 930">57–82</td> <td data-bbox="734 850 1155 930">(Hirsch et al., 2003; Gately et al., 2014)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 930 600 1010">EGFR-Amplifikation/Polysomie</td> <td data-bbox="600 930 734 1010">7–26</td> <td data-bbox="734 930 1155 1010">(Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Lee et al., 2012)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1010 600 1090">EGFRvIII-Mutation</td> <td data-bbox="600 1010 734 1090">3–5</td> <td data-bbox="734 1010 1155 1090">(Ji et al., 2006; Sasaki et al., 2007)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1090 600 1169">ErbB2-Mutation/Amplifikation</td> <td data-bbox="600 1090 734 1169">4</td> <td data-bbox="734 1090 1155 1169">(Cancer Genome Atlas Research Network, 2012)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1169 600 1217">ErbB3-Überexpression</td> <td data-bbox="600 1169 734 1217">28</td> <td data-bbox="734 1169 1155 1217">(Yi et al., 1997)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1217 600 1329">ErbB3-Mutation</td> <td data-bbox="600 1217 734 1329">1–2</td> <td data-bbox="734 1217 1155 1329">(Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Jaiswal et al., 2013)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1329 600 1394">ErbB4-Mutation</td> <td data-bbox="600 1329 734 1394">1–2</td> <td data-bbox="734 1329 1155 1394">(Soung et al., 2006; Kan et al., 2010; Cancer Genome Atlas</td> </tr> </tbody> </table> | | | ErbB Rezeptor | Häufigkeit (%) | Referenz | EGFR-Kinasedomäne-Mutation (aktivierende EGFR-Mutationen) | 1–3 | (Shigematsu et al., 2005; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012) | EGFR-Überexpression | 57–82 | (Hirsch et al., 2003; Gately et al., 2014) | EGFR-Amplifikation/Polysomie | 7–26 | (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Lee et al., 2012) | EGFRvIII-Mutation | 3–5 | (Ji et al., 2006; Sasaki et al., 2007) | ErbB2-Mutation/Amplifikation | 4 | (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012) | ErbB3-Überexpression | 28 | (Yi et al., 1997) | ErbB3-Mutation | 1–2 | (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Jaiswal et al., 2013) | ErbB4-Mutation | 1–2 | (Soung et al., 2006; Kan et al., 2010; Cancer Genome Atlas |
| ErbB Rezeptor | Häufigkeit (%) | Referenz | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EGFR-Kinasedomäne-Mutation (aktivierende EGFR-Mutationen) | 1–3 | (Shigematsu et al., 2005; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EGFR-Überexpression | 57–82 | (Hirsch et al., 2003; Gately et al., 2014) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EGFR-Amplifikation/Polysomie | 7–26 | (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Lee et al., 2012) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EGFRvIII-Mutation | 3–5 | (Ji et al., 2006; Sasaki et al., 2007) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ErbB2-Mutation/Amplifikation | 4 | (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ErbB3-Überexpression | 28 | (Yi et al., 1997) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ErbB3-Mutation | 1–2 | (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Jaiswal et al., 2013) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ErbB4-Mutation | 1–2 | (Soung et al., 2006; Kan et al., 2010; Cancer Genome Atlas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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" data-bbox="286 528 1155 568"> <tr> <td data-bbox="286 528 602 568"></td> <td data-bbox="602 528 734 568"></td> <td data-bbox="734 528 1155 568">Research Network, 2012)</td> </tr> </table> <p>Wie in Tabelle 3 gezeigt, spielen aktivierende EGFR-Mutationen beim Plattenepithelkarzinom nur eine untergeordnete Rolle. Häufig hingegen sind die Überexpression des EGFR (ErbB1) oder ErbB3 sowie eine hohe EGFR (ErbB1)-Genkopieanzahl im Sinne einer Amplifikation oder Polysomie. Die EGFRvIII-Mutation, molekulare Veränderungen des ErbB2, des ErbB3 sowie des ErbB4 sind eher selten.</p> <p>Daher ist basierend auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand bezüglich Veränderungen der ErbB-Rezeptorfamilie bei NSCLC-Tumoren mit Plattenepithelhistologie die Strategie einer breit gegen ErbB-Rezeptoren-gerichteten Therapie von Bedeutung (Goss und Spaans, 2016).</p> <p><u><i>Erlotinib beim Plattenepithelkarzinom der Lunge</i></u></p> <p>Erlotinib, ein reversibler Erstgenerations-EGFR (ErbB1)-TKI-Inhibitor, ist für die Therapie des NSCLC unabhängig von der Histologie und damit auch für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Lunge seit langem zugelassen und stellt eine wirksame orale Therapieoption dar (Roche Registration Limited, 2016b; Shepherd et al., 2005).</p> <p>Aus den klinischen Studien in NSCLC-Patienten mit Plattenepithel-</p> | | | Research Network, 2012) | |
| | | Research Network, 2012) | | | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>histologie ergeben sich für Erlotinib deutliche Wirksamkeitsnachweise der gegen ErbB-Rezeptoren-gerichteten Therapie in dieser Entität (siehe Abbildung 2). Erlotinib verringerte bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen das Risiko zu versterben um 33% und verlängerte das mediane Überleben um 2 Monate gegenüber einer Therapie mit Placebo (Median: 5,6 Monate vs. 3,6 Monate, HR²⁵ [95%-KI²⁶]: 0,67 [0,50; 0,90]) (Clark et al., 2008).</p> <p>Diese Daten der BR.21 Studie waren die Grundlage der weltweiten Zulassung von Erlotinib für die Therapie von Lungenkrebspatienten nach mindestens einer vorangegangenen Chemotherapie unabhängig von der Histologie (Shepherd et al., 2005; Clark et al., 2008). Aufgrund dieser Daten und weiterer Studien wurde Erlotinib auch weltweit und in den deutschen Therapierichtlinien berücksichtigt (Alberta Health Services 2013; De Marinis, AIOT²⁷, 2011; Goeckenjan et al., S3-Leitlinie, 2010; Griesinger et al., DGHO²⁸, 2016; Masters et al., ASCO²⁹, 2015; Reck et al., ESMO, 2014; SIGN³⁰, 2014; Socinski et al., ACCP³¹, 2013).</p> | |

²⁵ Hazard Ratio

²⁶ Konfidenzintervall

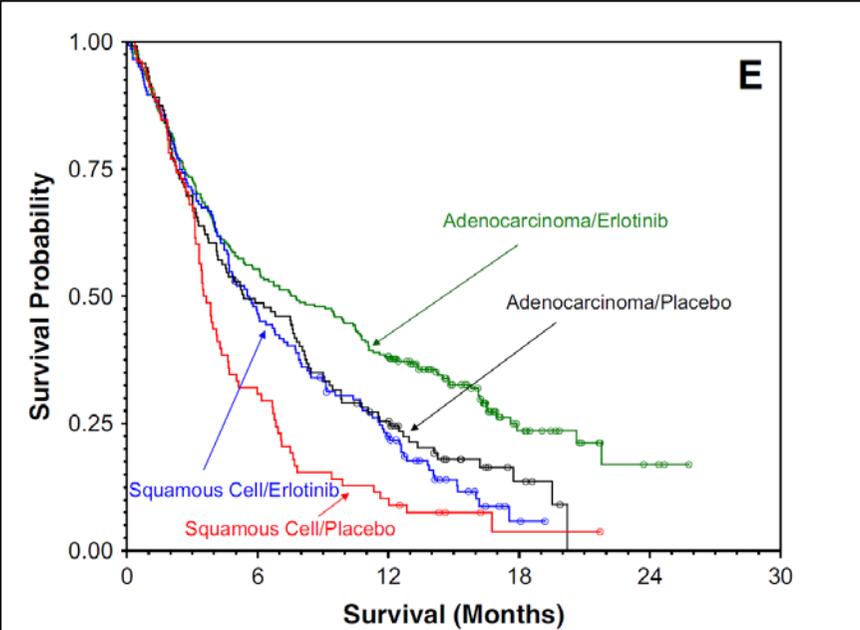
²⁷ Italian Association of Thoracic Oncology

²⁸ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie

²⁹ American Society of Clinical Oncology

³⁰ Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Figure E: Kaplan-Meier survival plot showing Survival Probability (Y-axis, 0.00 to 1.00) versus Survival (Months) (X-axis, 0 to 30). The plot compares four treatment groups:</p> <ul style="list-style-type: none">Adenocarcinoma/Erlotinib (Green line)Adenocarcinoma/Placebo (Black line)Squamous Cell/Erlotinib (Blue line)Squamous Cell/Placebo (Red line) <p>The plot shows that survival probability decreases over time for all groups. The Adenocarcinoma/Erlotinib group shows the highest survival probability, followed by Adenocarcinoma/Placebo, Squamous Cell/Erlotinib, and Squamous Cell/Placebo.</p> | |

³¹ American College of Chest Physicians

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Abbildung 2: Gesamtüberleben nach Histologie für den Vergleich Erlotinib vs. Placebo aus der Zulassungsstudie BR.21 (Clark et al., 2008)</i></p> <p>Wie in Abbildung 2 gezeigt, wird unter der Therapie mit Erlotinib sowohl das Überleben der Adenokarzinom- als auch das der prognostisch schlechteren Plattenepithelkarzinompatienten im gleichen Ausmaß verlängert.</p> <p>Im Gegensatz zum Adenokarzinom kann der beobachtete Therapieeffekt bei Patienten mit Plattenepithelhistologie nur minimal durch das Auftreten aktivierender EGFR-Mutationen in dieser Entität erklärt werden, da nur in 1-3% der Fälle diese Mutationen vorliegen. Zudem gibt es keine ethnischen Unterschiede in der Häufigkeit dieser Varianten wie im Falle der Adenokarzinome zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten (Shigematsu et al., 2005; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012).</p> <p>Auch die EMA³² greift diesen Punkt explizit im EPAR³³ zu Afatinib auf und hebt hervor, dass der Anteil an Patienten mit Plattenepithelhistologie und aktivierenden EGFR-Mutationen zu gering sei, um den beobachteten signifikanten Überlebensvorteil für die mit</p> | |

³² European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)

³³ European Public Assessment Report

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Erlotinib therapierten Patienten in der BR.21 Studie dadurch erklären zu können (EMA, 2016a). Im Gegenteil, es müssen andere Faktoren wie mutations-unabhängige Mechanismen hier eine wichtige Rolle spielen (Goss und Spaans, 2016).</p> <p><u><i>Afatinib beim Plattenepithelkarzinom der Lunge</i></u></p> <p>Afatinib ist ein potenter, selektiver und irreversibler Blocker der gesamten ErbB-Familie (Chen et al., 2013). Im Unterschied zu Erlotinib bindet Afatinib dabei kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie (EGFR [ErbB1], ErbB2, ErbB3 und ErbB4) gebildeten Homo- und Heterodimere und blockiert irreversibel die Signaltransduktion über diese Rezeptoren (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016).</p> <p>Zudem zeigte Afatinib in präklinischen Studien eine ausgeprägte hemmende Wirkung sowohl gegenüber dem Wildtyp als auch den mutierten Formen des EGFR sowie von ErbB2 und ErbB4 (Li et al., 2008; Solca et al., 2012; Hirsh et al., 2015, siehe auch Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 2 Boehringer Ingelheim, 2016a).</p> <p>Die Wirksamkeit von Afatinib bezüglich seiner potenten pan-ErbB inhibitorischen Aktivität wurde in einem direkten Vergleich mit dem EGFR-TKI Erlotinib in der LUX-Lung 8 Studie untersucht. Die LUX-Lung 8 Studie ist die größte Zweitlinienstudie, die bisher in dieser Indikation durchgeführt wurde und einen Erstgenerations-TKI mit einem Zweitgenerations-TKI direkt verglich. Erlotinib stellte bei der</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Durchführung der LUX-Lung 8 Studie einen allgemeinen anerkannten Standard im Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Das Protokoll einschließlich aller Amendments und die Angemessenheit des Vergleichsarms der Studie mit Erlotinib wurden von insgesamt 115 unabhängigen Ethikkommissionen und den entsprechenden Länderbehörden genehmigt und zustimmend bewertet, einschließlich aller deutschen Ethikkommissionen und des BfArMs³⁴ (Boehringer Ingelheim, 2015a).</p> <p>Die klinischen Daten der LUX-Lung 8 Studie zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten, die mit Afatinib therapiert wurden gegenüber der Vergleichstherapie Erlotinib im Anwendungsgebiet (Soria et al., 2015). Mit einer 19%igen Reduktion des Risikos zu Versterben und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 1,1 Monate von 6,8 auf 7,9 Monate ist mit Afatinib als Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge erstmals ein relevanter Fortschritt im Vergleich zu einer aktiven Substanz der ähnlichen Wirkstoffklasse erreicht worden.</p> <p>Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass basierend auf der Gesamtheit der klinischen Evidenz der Wirksamkeit von EGFR-Inhibitoren und dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand</p> | |

³⁴ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>bezüglich Veränderungen der ErbB-Rezeptorfamilie bei NSCLC-Tumoren mit Plattenepithelhistologie, die Strategie einer gegen ErbB-Rezeptoren-gerichteten Therapie auch in dieser Tumorentität von Bedeutung ist (Goss und Spaans, 2016). Die klinische Evidenz hat gezeigt, dass EGFR-Inhibitoren wie Erlotinib und Afatinib bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie wirksam sind und zu einem Überlebensvorteil führen (Clark et al., 2008; Shepherd et al., 2005; Soria et al., 2015). Diese beobachtete Wirksamkeit kann nicht auf aktivierenden EGFR-Mutationen beruhen, da sie in dieser Indikation eine untergeordnete Rolle spielen.</p> <p>1.3 Aktueller Stellenwert der gegen ErbB-Rezeptoren gerichteten Therapie beim fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge</p> <p>Das neue Anwendungsgebiet von Afatinib umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.</p> <p>Für diese Indikation sind weltweit zwei Tyrosinkinaseinhibitoren (EGFR-Inhibitor Erlotinib, pan-ErbB-Inhibitor Afatinib) zugelassen, die in ihren jeweiligen Zulassungsstudien einen Gesamtüberlebensvorteil für die Patienten zeigen konnten. Basierend auf diesem Überlebensvorteil haben sie auch einen anerkannten Stellenwert in</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>der Therapie des Plattenepithelkarzinoms (Shepherd et al., 2005; Soria et al., 2015; Alberta Health Services 2013; Griesinger et al., DGHO, 2016; Masters et al., ASCO, 2015) (siehe auch Abschnitt 2.2.3).</p> <p>Mit Afatinib, dem irreversiblen Blocker der gesamten ErbB-Familie, steht nun eine - im Vergleich zum reversiblen ErbB1-Rezeptorblocker Erlotinib - wirksamere orale EGFR-TKI-Option zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge zur Verfügung.</p> <p>Für all die Patienten, die in dieser palliativen Therapiesituation nicht chemo- oder immuntherapiefähig sind, stellt Afatinib eine wirksame orale Therapiealternative mit einer breiten ErbB-inhibitorischen Aktivität und mit einem handhabbaren Sicherheitsprofil dar. Dieser Stellenwert ist vor dem Hintergrund der neu zugelassenen Therapien im Anwendungsgebiet (Nivolumab, Pembrolizumab, Ramucirumab+Docetaxel), die ebenso wie Docetaxel intravenös verabreicht werden, von Bedeutung.</p> <p>1.4 Fazit</p> <p>Die histologische Differenzierung des NSCLC in Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinom ist entscheidend, da diese histologischen Subtypen einen unterschiedlichen genetischen Hintergrund</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>besitzen und unterschiedlich auf verschiedene Therapien ansprechen.</p> <p>Daher stellt das Plattenepithelkarzinom der Lunge eine eigene Tumorentität mit eigener Tumorbilogie dar, die in ihrer Gänze nur in ihren Anfängen verstanden ist.</p> <p>Die klinische Evidenz basierend auf pivotalen Phase-III-Studien hat gezeigt, dass Inhibitoren der ErbB-vermittelten Signalwege wie Erlotinib (EGFR-Inhibitor) und Afatinib (pan-ErbB-Inhibitor) bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie wirksam sind und zu einem Überlebensvorteil führen. Diese beobachtete Wirksamkeit kann nicht auf aktivierenden EGFR-Mutationen beruhen, da sie in dieser Indikation eine untergeordnete Rolle spielen.</p> <p>Die in der LUX-Lung 8 Studie beobachtete bessere Wirksamkeit von Afatinib im Vergleich zu der in dieser Indikation registrierten und von den Leitlinien empfohlenen Substanz Erlotinib könnte auf dessen pan-ErbB Aktivität und auch den molekularen Veränderungen der ErbB-Rezeptoren beim Plattenepithelkarzinom der Lunge beruhen.</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>2 Erlotinib ist neben Docetaxel als ZVT zu berücksichtigen</p> <p>Gemäß Kapitel 5 § 6 der VerfO des G-BA ist die ZVT regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben (G-BA, 2015). Die ZVT muss</p> <ul style="list-style-type: none"> • grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben, • eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB³⁵ V), • vorzugsweise eine Therapie sein, für die Endpunktstudien | <p>zu 1. Neben Afatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Ramucirumab, Vinorelbin und Vinorelbin zugelassen. Zusätzlich ist Carboplatin im Off-Label-Use verordnungsfähig.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.</p> <p>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:</p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungs-fähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten:</p> |

³⁵ Sozialgesetzbuch

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>vorliegen, und</p> <ul style="list-style-type: none"> • sich in der praktischen Anwendung bewährt haben (G-BA, 2015). <p>Aus Sicht von BI ist bei der Festlegung der ZVT gemäß den Kriterien aus Kapitel 5 § 6 der VerfO des G-BA neben Docetaxel und BSC³⁶ auch das im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib zugelassene Erlotinib als ZVT zu berücksichtigen (G-BA, 2015). Hierbei ist aus Sicht von BI aufgrund der in Abschnitt 1.2 dieser Stellungnahme dargestellten Gründe das Plattenepithelkarzinom der Lunge als eigene Tumorentität zu betrachten.</p> <p>2.1 Zulassungsstatus der Vergleichstherapien</p> <p><u>Erlotinib</u></p> <p>Erlotinib ist im Anwendungsgebiet von Afatinib „zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat“ (Roche Registration Limited, 2016b; G-BA, 2016a; IQWiG, 2016). Diese Zulassung ist gemäß Fachinformation unabhängig von der Histologie oder des EGFR-Mutationsstatus.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 • Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 • Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 • Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 • Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016 • Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 • Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 <p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass bei ausschließlich plattenepithelialer Histologie des NSCLC aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen eine untergeordnete Rolle spielen; diese werden daher bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.</p> |

³⁶ Best Supportive Care

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Im Gegensatz zur Erstlinien-Behandlung, für die eine eindeutige Einschränkung der Anwendung von Erlotinib in der Fachinformation formuliert ist („bei Patienten [...] mit aktivierenden EGFR-Mutationen“), ist die Anwendung von Erlotinib in dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet laut Fachinformation nicht explizit auf einen bestimmten EGFR-Status eingeschränkt (Roche Registration Limited, 2016b).</p> <p>Die Zulassung von Erlotinib beruht auf einer großen, randomisierten, placebo-kontrollierten zweiarmigen Phase-III-Studie, die 731 Patienten in einer 2:1 Randomisierung einschloss und Erlotinib gegen Placebo mit Gesamtüberleben als primärem Endpunkt verglich (BR.21-Studie, Shepherd et al., 2005). In dieser Studie wurden Patienten aller Histologien eingeschlossen (Plattenepithelkarzinom: n=222; Adenokarzinom: n=365; Sonstige: n=144). Der überwiegende Teil der Patienten waren Nichtasiaten (über 87%). Das OS³⁷ der Gesamtpopulation aller Histologien war unter Erlotinib im Placebo-Vergleich signifikant verlängert und die Therapie mit Erlotinib reduzierte das Risiko zu versterben um 30% Median: 6,7 Monate vs. 4,7 Monate; HR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; p <0,001) (Shepherd et al.,</p> | <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC⁴³, UICC⁴⁴), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten.</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. Für Patienten, für die nach Beendigung der (platinbasierten) Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür steht auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien Docetaxel zur Verfügung.</p> |

³⁷ Overall Survival (Gesamtüberleben)

⁴³ International Association for the Study of Lung Cancer.

⁴⁴ Union for International Cancer Control.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>2005).</p> <p>Bei Betrachtung der für das Anwendungsgebiet relevanten Histologie (NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie (n=222)) beobachtete man ebenfalls eine signifikante Verlängerung des OS unter Erlotinib im Vergleich zu Placebo (Median: 5,6 Monate vs. 3,6 Monate; HR [95%-KI]: 0,67 [0,50; 0,90]) sowie einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo im PFS (Median: 2,3 Monate vs. 1,8 Monate; HR [95%-KI]: 0,48 [0,35; 0,67]) (Clark et al., 2008; Leon und Lee, 2012).</p> <p><u>Docetaxel</u></p> <p>Docetaxel ist im Anwendungsgebiet von Afatinib zur „Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt“ (Axios Pharma GmbH, 2014).</p> <p>Die Zulassung von Docetaxel (75 mg/m²) für die Zweitlinientherapie beruht auf zwei kleineren randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien TAX 317 und TAX 320, in die Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC unabhängig von der Tumorphistologie eingeschlossen wurden (Shepherd et al., 2000; Fossella et al., 2000).</p> | <p>Der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Plattenepithel-NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet folgendermaßen berücksichtigt:</p> <p>Nach dem derzeitigen Kenntnisstand stellt der Nachweis von aktivierenden EGFR-Mutationen einen validen prädiktiven Faktor für die Anwendung von Erlotinib dar, diese treten jedoch überwiegend bei Adenokarzinomen und nur in Einzelfällen bei Tumoren mit plattenepithelialer Histologie auf. Deshalb ist eine eindeutige medizinische Rationale für den regelhaften Einsatz von Erlotinib beim Plattenepithel-NSCLC nicht gegeben.</p> <p>Hinsichtlich der Expression des EGFR wird davon ausgegangen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Afatinib einen EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus aufweist, wobei die Angaben zur Größe dieser Gruppe in Abhängigkeit vom Cut-off-Wert schwanken.</p> <p>In der TRUST-Studie wurde gezeigt, dass bis zu 19% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom als EGFR-IHC-negativ angesehen werden können (Cut-off-Wert: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen). Bei 12% der untersuchten Patienten konnte mittels IHC kein EGF-Rezeptor nachgewiesen werden. In der SQUIRE-Studie wurde bei 4,9% der</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>In der TAX 317-Studie wurden 104 NSCLC-Patienten (Docetaxel 75 mg/m² vs. BSC) eingeschlossen. In dieser Studie konnte eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit um im Median 2,9 Monate (von 4,6 Monaten auf 7,5 Monate) für die Behandlung unter Docetaxel gezeigt werden (p=0,010) (Shepherd et al., 2000).</p> <p>In der TAX 320-Studie wurden 248 NSCLC-Patienten (Docetaxel 75 mg/m² vs. Vinorelbin oder Ifosfamid, Adenokarzinom: n=108, Plattenepithelkarzinom: n=48, Sonstige: n=44) eingeschlossen. Es konnte kein signifikanter Unterschied im OS über das HR und den Log-Rank-Test gezeigt werden Median: 5,7 Monate vs. 5,6 Monate; p=0,12). Es zeigten sich lediglich signifikante Vorteile für Docetaxel (75 mg/m²) im 1-Jahres-Überleben (32% vs. 19%, p=0,025, posthoc Analyse) und in der objektiven Ansprechrate (6,7% vs. 0,8%; p=0,036) (Fossella et al., 2000).</p> <p>Für beide Studien liegen keine spezifischen Subgruppenanalysen für Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge vor.</p> <p><u>Weitere zugelassene Therapieoptionen</u></p> <p>Weitere zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Afatinib sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zielgerichtete Therapien: Ceritinib, Crizotinib, Gefitinib, Ni- | <p>untersuchten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge immunhistochemisch kein EGF-Rezeptor nachgewiesen.</p> <p>Hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus stellt die Zulassung in Abschnitt 4.1 der Fachinformation für Erlotinib jedoch fest, dass für Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren (Cut-off-Wert in der Zulassungsstudie BR.21: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen) im Vergleich zu Placebo weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch Erlotinib gezeigt werden konnte und beim Verschreiben von Erlotinib Faktoren berücksichtigt werden sollten, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen.</p> <p>Da die Studie LUX-Lung 8 keine Vorgaben hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus enthielt ist davon auszugehen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten mit EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus enthalten war.</p> <p>Zusammengefasst besteht hinsichtlich des EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus keine Schnittmenge zwischen den Zulassungen von Erlotinib und Afatinib.</p> <p>Bei Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen (EGFR-Wildtyp) lässt sich der therapeutische Stellenwert von Erlotinib in der Zweitlinientherapie des NSCLC auf Basis der vor-</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>volumab, Pembrolizumab, Ramucirumab+Docetaxel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapien: Carboplatin (Kombinationstherapie, anerkannte Off-Label-Indikation), Cisplatin (Kombinationstherapie), Gemcitabin (ältere Patienten oder ECOG-PS 2), Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Vindesin, Vinorelbin <p>2.2 Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse</p> <p>2.2.1 Evidenz von Erlotinib vs. Docetaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge</p> <p>Als Ergebnis der durchgeführten bibliografischen Literatur- und Studienregisterrecherchen wurde keine randomisierte Phase-III-Studie identifiziert, die den Therapieeffekt von Docetaxel mit Erlotinib ausschließlich in Plattenepithelkarzinompatienten direkt verglichen hat (siehe auch Dossier zur Nutzenbewertung Modul 4, Boehringer Ingelheim, 2016b). Es liegen nur einzelne Effektivitätsdaten aus Subgruppenanalysen der jeweiligen Studien vor (siehe Tabelle 4).</p> | <p>liegenden Evidenz aus systematischen Reviews sowie entsprechender Leitlinien-Empfehlungen nicht eindeutig ableiten, insbesondere im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Docetaxel, die bei plattenepithelialer Histologie als eine Standardtherapie angesehen wird.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine weitere zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Basierend auf der Sichtung aller vorhandenen klinischen Daten konnte aus Sicht von BI für die Behandlung mit Erlotinib weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit zu Docetaxel in der Therapie von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge gezeigt werden (Boehringer Ingelheim, 2015b; Boehringer Ingelheim, 2015c; sowie Dossier zur Nutzenbewertung Modul 3, Boehringer Ingelheim, 2016c). Das trifft sowohl für historische Vergleiche als auch auf Studien zu, die die Substanzen direkt miteinander verglichen.</p> <p><u>Historische Vergleiche</u></p> <p>In der BR.21-Studie lag das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit Plattenepithelkarzinom unter Erlotinib bei 5,6 Monaten (Clark et al., 2008).</p> <p>Ein ähnliches medianes Gesamtüberleben für Patienten mit Plattenepithelkarzinom wurde kürzlich in der Zulassungsstudie von Nivolumab im Docetaxel-Vergleichsarm beobachtet. Patienten, die mit Docetaxel therapiert wurden, erreichten dabei ein medianes Gesamtüberleben von 6,0 Monaten, das auch den medianen Gesamtüberlebensdaten von 5,7-7,5 Monaten in den Zulassungsstudien von Docetaxel entspricht (Brahmer et al., 2015; Fossella et al., 2000; Shepherd, et al., 2000).</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Aus diesen Überlebenszeiten in vergleichbarer Größenordnung lässt sich kein Vorteil für eine der beiden Therapieoptionen für die Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom basierend auf den vorliegenden Effektivitätsdaten und ohne Einbeziehung der Sicherheitsdaten ableiten.</p> <p><u>Direkte Vergleiche</u></p> <p><i>Tabelle 4: Randomisierte, kontrollierte Studien zum Einsatz von Docetaxel vs. Erlotinib als Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC</i></p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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) |
|-----------------|--|---------------------|--|---|---|--|---|
| | Auto- ren | Studien- name | Stu- dien- - po- pu- lati- on (n) | Patienten mit Plat- tenepithel karzi- nom/Nicht Adeno- karzinom der Lunge (n) | Ergebnisse für Patienten mit Plattenepithel- karzinom/Nicht- Adenokarzinom der Lunge | Häufigste behand- lungs- assoziierte+ Nebenwir- kung Grad 3 oder 4 je Behand- lungs- gruppe (n (%)) | |
| | Ciulea- nu et al., 2012 | TITAN ³⁸ | 424 | Subgrup- pen- Auswer- tung (Plat- tenepithel- karzinome n=154) | Docetaxel oder Pemetrexed[#] vs. Erlotinib OS HR = 1,16 95%-KI: 0,81 – 1,64 | Neutropenie 8 (4%) unter Chemothera- pie vs. 1 (<1%) unter Erlotinib Hautaus- schlag 0 (0%) unter Chemothera- pie vs. 9 (5%) unter Erlotinib | |

³⁸ Tarceva In Treatment of Advanced NSCLC

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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) |
|-----------------|--|----------------------|-----|--|---|--|---|
| | Kawaguchi et al., 2014 | DELTA ³⁹ | 301 | Subgruppenauswertung (Nicht-Adenokarzinome n=94, davon Plattenepithelkarzinome n=61) | Docetaxel vs. Erlotinib OS HR= n.b. | Neutropenie⁺ 120 (80%) unter Docetaxel vs. 1 (1%) unter Erlotinib Hautauschlag 1 (1%) unter Docetaxel vs. 20 (13%) unter Erlotinib | |
| | Garasino et al., 2013 | TAILOR ⁴⁰ | 219 | Subgruppenauswertung (Plat- | Docetaxel vs. Erlotinib OS HR = 0,90 | Neutropenie 21 (20%) unter Docetaxel vs. | |

³⁹ Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial

⁴⁰ Tarceva Italian Lung Optimization tRial

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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) |
|---|--|--|--|----------------------------|---------------------|--|---|
| | | | | tenepithelkarzinome: n=54) | 95%-KI: 0,49 – 1,65 | 0 (0%) unter Erlotinib Dermatologische Ereignisse 0 (0%) unter Docetaxel vs. 15 (14%) unter Erlotinib | |
| <p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n.b. = nicht berichtet; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); vs. = versus</p> <p># Pemetrexed ist nicht für die Anwendung bei Plattenepithelkarzinomen zugelassen.</p> <p>+ Die Ergebnisse der DELTA Studie beziehen sich auf alle Nebenwirkungen. Es liegen keine publizierten Ergebnisse für ausschließlich behandlungsassoziierte Nebenwirkungen vor.</p> <p>Ein HR>1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Erlotinib-Therapie an.</p> | | | | | | | |
| <p>In der TITAN-Studie konnte für die Subgruppe der Patienten mit Plattenepithelhistologie kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich OS zwischen den Therapiearmen gezeigt werden. Des Weiteren war das zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland im Anwendungsgebiet nicht zugelassene Pemetrexed als Vergleichstherapie möglich (Ciuleanu et al., 2012).</p> | | | | | | | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Aus der DELTA-Studie liegen keine ausgewerteten OS-Daten zu Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor (Kawaguchi et al., 2014).</p> <p>Die TAILOR-Studie zeigte keinen Unterschied zwischen Docetaxel und Erlotinib bezüglich des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom (HR [95%-KI]: 0,90 [0,49; 1,65]) (Garassino et al., 2013) (siehe Tabelle 4).</p> <p>Das IQWiG betrachtet das Plattenepithelkarzinom bei der Bewertung der TAILOR-Studie nicht separat. Es wird die statistische Heterogenität hinsichtlich Histologien herangezogen (Interaktion zwischen Behandlung und Histologie $p=0,14$) (Garassino et al., 2013; siehe auch Abbildung 5, Anhang A) und gefolgert, „dass die Heterogenität der Behandlungseffekte durch die Gruppe der Patienten mit „anderen Histologien“ entsteht, die Ergebnisse der Patientengruppen mit Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom aber hinreichend homogen sind (Interaktion zwischen Behandlung und Histologie $p=0,406$)“. Daher sei „im vorliegendem Fall eine Gesamtbeurteilung von Patienten mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinom“ erlaubt (HR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,97]; $p=0,030$; siehe Abbildung 4, Anhang A), was auf einen Vorteil von Docetaxel gegenüber Erlotinib hinweise (IQWiG, 2016).</p> <p>Aus Sicht von BI ist die alleinige Betrachtung der statistischen Heterogenität allerdings nicht ausreichend. Diese muss immer im medizinisch-wissenschaftlichen Kontext beurteilt werden.</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Wie in Abschnitt 1.1 dargelegt, ist das Plattenepithelkarzinom aufgrund der Heterogenität der Tumorbiologie und des genetischen Hintergrundes als separate Entität zu betrachten und eine Zusammenfassung mit anderen Histologien aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht (genetischer Hintergrund, Tumorbiologie, Wirksamkeit verschiedene Substanzklassen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus) nicht sachgerecht. Eine separate Betrachtung der Plattenepithelhistologie entspricht auch der VerFO des G-BA, die die Kriterien zur Herleitung der ZVT auf das „konkrete Anwendungsgebiet“ des zu bewertenden Arzneimittels bezieht (G-BA, 2015).</p> <p>Würde man dem statistischen Ansatz des IQWiG folgen, wäre die Gruppierung der Patienten mit Plattenepithelhistologie und der Patienten mit anderen Histologien theoretisch analog ebenso möglich (Interaktion zwischen Behandlung und Histologie: $p=0,202$). Diese alternative zusammenfassende Betrachtung resultiert dabei in keinem signifikanten Überlebensvorteil einer Behandlungsgruppe (HR [95%-KI]: 1,20 [0,51; 2,80]; $p=0,681$, siehe Abbildung 5, Anhang A), sodass kein Vorteil von Docetaxel oder Erlotinib abgeleitet werden kann.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass keine klinische Evidenz vorliegt, dass Docetaxel einen therapeutischen Vorteil gegenüber Erlotinib zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms hat. Bei unzureichender Evidenz für die Beurteilung eines Vorteils hinsichtlich</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>der Wirksamkeit von Docetaxel gegenüber Erlotinib sind insbesondere Nebenwirkungen, wie die Neutropenie und in der Folge Sepsis, als mögliche limitierende Faktoren für den Einsatz von Docetaxel zusätzlich zu beachten. Daher ist bei der vorliegenden Datenlage neben Docetaxel auch Erlotinib als ZVT zu berücksichtigen (Boehringer Ingelheim, 2015b; Boehringer Ingelheim, 2015c; Boehringer Ingelheim, 2016c).</p> <p>2.2.2 Kürzlich zugelassene Therapien bei Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge</p> <p>Die randomisierte Phase-III-Studie Checkmate-017 untersuchte die klinische Wirksamkeit des humanen monoklonalen Antikörpers Nivolumab gegenüber Docetaxel bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. Dabei zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel (Median: 9,2 Monate vs. 6,0 Monate; HR [95%KI]: 0,59 [0,44; 0,79]; p=0,0003) (Brahmer et al., 2015).</p> <p>Die Zulassung des humanen monoklonalen Antikörpers Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von NSCLC-Patienten mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie basiert auf Daten der Phase-III-Studie REVEL. Unabhängig von der Tumorphistologie konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvor-</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>teil durch die Kombinationstherapie Ramucirumab+Docetaxel im Vergleich zu Docetaxel gezeigt werden (Median: 10,5 Monate vs. 9,1 Monate, HR [95%KI]: 0,86 [0,75; 0,98]; p=0,023). In der Subpopulation der NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom war das OS nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (Median: 9,5 Monate vs. 8,2 Monate; HR [95%KI]: 0,88 [0,69; 1,13]) (Garon et al., 2014).</p> <p>Die Zulassung des humanisierten monoklonalen Antikörpers Pembrolizumab erfolgte auf Basis der positiven Daten der KEYNOTE-010-Studie, in welcher Pembrolizumab vs. Docetaxel bei NSCLC-Patienten aller Histologien untersucht wurde, die mit einer platinhaltigen Chemotherapie vorbehandelt waren und deren Tumore nachweislich PD-L1 exprimierten. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Pembrolizumab (2 Dosisgruppen) oder Docetaxel. In der Gesamtpopulation wurde unter Pembrolizumab (gemäß Zulassung empfohlene Dosierung von 2 mg/kg) eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Docetaxel (Median: 10,4 vs. 8,5 Monate, HR [95%KI]: 0,71 [0,58; 0,88]; p=0,0008) erreicht. In der Subpopulation der NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom war das OS nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%KI]: 0,88 [0,55; 1,39]; mediane Gesamtüberlebensdaten per Histologie nicht publiziert) (Herbst et al., 2015; EMA, 2016b).</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>2.2.3 Leitlinien im Anwendungsgebiet</p> <p>Nationale und internationale Leitlinien empfehlen Docetaxel und Erlotinib für die Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, unabhängig von der Tumorphistologie (Goekenjan et al., S3-Leitlinie, 2010; Reck et al., ESMO, 2014; SIGN, 2014; Socinski et al., ACCP, 2013; De Marinis, AIOT, 2011).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Afatinib umfasst das Plattenepithelkarzinom der Lunge, welches eine eigene Tumorentität darstellt, in der EGFR-Mutationen eine untergeordnete Rolle spielen (siehe Abschnitt 1.2). Daher sind insbesondere Leitlinien zu betrachten, welche die Heterogenität der Histologie beim NSCLC adressieren. In aktuellen Leitlinien, die eine solche Differenzierung nach Tumorphistologie vornehmen, sind für die Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom nach Erstlinienchemotherapie Empfehlungen sowohl für Docetaxel als auch für Erlotinib aufgeführt (Alberta Health Services 2013; Griesinger et al., DGHO, 2016; Masters et al., ASCO, 2015).</p> <p>Des Weiteren wurden Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab+Docetaxel als Therapieoptionen für Patienten mit Plattenepithelkarzinom neu in die klinischen Leitlinien-Empfehlungen aufgenommen (Griesinger et al., DGHO, 2016; Ettinger et al.,</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>NCCN⁴¹, 2016).</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass unter Berücksichtigung der aktuellen klinischen Leitlinien, insbesondere derer, die eine Differenzierung nach Tumorhistologie für die Behandlung nach Erstlinienchemotherapie vornehmen, neben Docetaxel ebenfalls Erlotinib, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab+Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen werden (Alberta Health Services 2013; Griesinger et al., DGHO, 2016; Masters et al., ASCO, 2015; Ettinger et al., NCCN, 2016).</p> <p>2.3 Beschlüsse des G-BA zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln</p> <p>Der G-BA hat am 04.02.2016 Nivolumab, welches zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen</p> | |

⁴¹ National Comprehensive Cancer Network

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Lungenkarzinoms mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel angezeigt ist, attestiert (G-BA, 2016b). Die Verfahren zur frühen Nutzenbewertung für die Wirkstoffe Ramucirumab und Pembrolizumab sind in der Phase der Vorbereitung der Beschlussfassung bzw. haben begonnen.</p> <p>2.4 Praktische Anwendung</p> <p>Laut aktuellen Marktforschungsdaten sind im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib Nivolumab (67%), Docetaxel als Monotherapie (12%) und Erlotinib (3%) die am häufigsten verordneten Substanzen (Q2⁴²/2015-Q2/2016). Dabei ist im Verlauf ein klarer Trend zugunsten von Nivolumab erkennbar, dessen Anteil im Vergleich zu Q4/2015 um 34 Prozentpunkte gestiegen ist (IMS Health, 2016a). Alle drei Substanzen haben sich in der praktischen Anwendung bewährt.</p> <p>2.5 Fazit</p> <p>Unter Berücksichtigung der gesetzlich festgelegten Kriterien, insbesondere</p> | |

⁴² Quartal

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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) |
|-----------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • des Zulassungsstatus vorhandener Arzneimittel, • des aktuellen Standes der medizinischen Erkenntnisse, basierend auf klinischen Studien und Leitlinien, • der Bewertung vorhandener Arzneimittel durch den G-BA sowie • der Erfahrung aus der praktischen Anwendung, <p>erfüllen Erlotinib und Docetaxel aus Sicht von BI gleichermaßen alle Kriterien einer ZVT im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib.</p> <p>Hinzu kommt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet mit den neu zugelassenen Therapieoptionen Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab+Docetaxel weiterentwickelt hat, die zukünftig bei der Bestimmung der ZVT berücksichtigt werden sollten.</p> | |
| | <p>3 Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Afatinib</p> <p><u>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, mit einem ECOG-PS 0-1</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Afatinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, mit einem ECOG-PS 0-1 liegt eine randomisierte-kontrollierte</p> | <p>Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel nicht belegt.</p> <p><u>Begründung:</u></p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Studie der Evidenzstufe 1b, die LUX-Lung 8 Studie, vor. In der LUX-Lung 8 Studie wird Afatinib (pan-ErbB-Inhibitor) mit Erlotinib (EGFR-Inhibitor) verglichen.</p> <p>In der LUX-Lung 8 Studie war PFS der primäre Endpunkt und OS der sekundäre Hauptendpunkt. Darüber hinaus wurden die ORR⁴⁵, die DCR, umfangreiche patientenberichtete Symptom- und Lebensqualitätsendpunkte mittels generischer (EQ-5D⁴⁶ und EQ-VAS⁴⁷) sowie krankheitsspezifischer Fragebögen (EORTC⁴⁸ QLQ-C30⁴⁹ und EORTC QLQ-LC13⁵⁰), welche unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz ausgewertet wurden, und Nebenwirkungen erfasst.</p> <p>Für vorbehandelte NSCLC-Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 sieht BI einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, da es durch die Behandlung mit Afatinib zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie Verbesserung der aus Patientensicht wichtigen Endpunkte PFS, DCR, schwerwiegende Symptomatik und gesundheitsbezogene</p> | <p>Zur Nutzenbewertung von Afatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein direkter und ein indirekter Vergleich vorgelegt.</p> <p>Für den direkten Vergleich präsentiert der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie LUX-Lung 8.</p> <p>Es handelt sich dabei um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in der Afatinib direkt mit Erlotinib bei der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Zweitlinientherapie angezeigt ist, verglichen wird. Die Behandlung erfolgt bis Progress oder Unverträglichkeit. In diese Studie wurden insgesamt 795 Patienten randomisiert, davon 398 in den Afatinib-Arm und 397 in den Erlotinib-Arm.</p> <p>Da der Komparator der Studie LUX-Lung 8 nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, versucht der pharmazeutische Unternehmer eine therapeutische Gleichwer-</p> |

⁴⁵ Objective Response Rate (objektive Ansprechrage)

⁴⁶ EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)

⁴⁷ EuroQoL-Visual Analogue Scale

⁴⁸ European Organisation for Research and Treatment of Cancer

⁴⁹ Quality of Life Questionnaire-Core 30

⁵⁰ Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13

| 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>Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen kommt. Die Effekte und der medizinische Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib sind in Tabelle 5 dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 5: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen</i></p> <table border="1" data-bbox="277 1091 1151 1398"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 1091 490 1232">Endpunkt</th> <th data-bbox="490 1091 869 1232">Effektschätzer Afatinib vs. Erlotinib [95%-KI]; p-Wert</th> <th data-bbox="869 1091 1151 1232">Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="277 1232 1151 1289">Mortalität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1289 490 1398">Gesamtüberleben</td> <td data-bbox="490 1289 869 1398">HR: 0,81 [0,69; 0,95]; p=0,0077</td> <td data-bbox="869 1289 1151 1398">beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> | Endpunkt | Effektschätzer Afatinib vs. Erlotinib [95%-KI]; p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit | Mortalität | | | Gesamtüberleben | HR: 0,81 [0,69; 0,95]; p=0,0077 | beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis | <p>tigkeit von Erlotinib und Docetaxel anhand der Studien TITAN, DELTA und TAILOR abzuleiten.</p> <p>Die TITAN-Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Erlotinib mit einer Chemotherapie aus Docetaxel oder Pemetrexed bei unselektierten Patienten mit NSCLC in der Zweitlinie. Pemetrexed ist jedoch in Deutschland nicht für die Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zugelassen und darüber hinaus liegen keine separaten Daten zum Vergleich von Erlotinib mit Docetaxel für Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor.</p> <p>Auch aus der DELTA-Studie, die Erlotinib mit Docetaxel bei japanischen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Zweit- oder Drittlinie vergleicht, liegen keine separaten Daten zu Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor.</p> <p>Die Studien TITAN und DELTA können daher nicht zur Einschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Erlotinib herangezogen werden.</p> <p>Die TAILOR-Studie vergleicht Erlotinib direkt mit Docetaxel bei Patienten mit NSCLC ohne aktivierende EGFR-Mutationen (mit EGFR-Wildtyp) in der Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie. In Bezug auf die TAILOR-Studie gibt es mehrere Kritikpunkte.</p> <p>Einerseits entspricht der undifferenzierte Einsatz von Erlotinib beim NSCLC ohne aktivierende EGFR-Mutationen nicht der Zulassung, da Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren nicht im Anwen-</p> |
| Endpunkt | Effektschätzer Afatinib vs. Erlotinib [95%-KI]; p-Wert | Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit | | | | | | | | | |
| Mortalität | | | | | | | | | | | |
| Gesamtüberleben | HR: 0,81 [0,69; 0,95]; p=0,0077 | beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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 colspan="3" data-bbox="271 528 1167 576">Morbidität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 580 488 683">Progressions- freies Überle- ben</td> <td data-bbox="495 580 864 683">HR: 0,81 [0,69; 0,96]; p=0,0103</td> <td data-bbox="871 580 1167 683">gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 687 488 911">Krankheitskon- trollrate</td> <td data-bbox="495 687 864 911">RR⁵¹: 1,28 [1,09; 1,49]; p=0,0019</td> <td data-bbox="871 687 1167 911">gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="271 916 1167 963">Symptomatik (schwerwiegend)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 968 488 1200">Dyspnoe (Symptomatik)</td> <td data-bbox="495 968 864 1200"><u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,79 [0,66; 0,94]; p=0,0078</td> <td data-bbox="871 968 1167 1200">beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt</td> </tr> </table> | | Morbidität | | | Progressions- freies Überle- ben | HR: 0,81 [0,69; 0,96]; p=0,0103 | gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Krankheitskon- trollrate | RR ⁵¹ : 1,28 [1,09; 1,49]; p=0,0019 | gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Symptomatik (schwerwiegend) | | | Dyspnoe (Symptomatik) | <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,79 [0,66; 0,94]; p=0,0078 | beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | <p>dungsgebiet eingeschlossen sind. Andererseits wurden in die Studie alle histologischen NSCLC-Typen eingeschlossen, wobei das Adenokarzinom den größten Anteil ausmachte, woraus sich Einschränkungen hinsichtlich der externen Validität ergeben. Ebenso erfolgte eines der beiden verwendeten Dosierungsregimes von Docetaxel nicht zulassungskonform. Ein weiterer methodischer Kritikpunkt ist, dass in der TAILOR-Studie das primäre Studienziel nach Studienbeginn geändert wurde: Das schränkt die Aussagekraft dieser Studie ein, weil für die berichteten Ergebnisse insgesamt zu wenig Ereignisse vorlagen bzw. weil die berichteten Ergebnisse der Studie nicht durch die Fallzahlplanung gedeckt waren, sodass die Studie statistisch unterpowert war. Daher kann aus dem statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung von Docetaxel und Erlotinib beim Gesamtüberleben kein Nachweis einer therapeutischen Gleichwertigkeit von Docetaxel und Erlotinib abgeleitet werden.</p> <p>Aufgrund dieser methodischen Kritikpunkte kann die TAILOR-Studie nicht zur Einschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Erlotinib herangezogen werden.</p> |
| Morbidität | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Progressions- freies Überle- ben | HR: 0,81 [0,69; 0,96]; p=0,0103 | gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Krankheitskon- trollrate | RR ⁵¹ : 1,28 [1,09; 1,49]; p=0,0019 | gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Symptomatik (schwerwiegend) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dyspnoe (Symptomatik) | <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,79 [0,66; 0,94]; p=0,0078 | beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | | | | | | | | | | | | | | | | |

⁵¹ Relatives Risiko

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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) |
|-----------------|--|--|--|---|
| | Dyspnoe (UE ⁵²) ^a | <u>Zeit bis zum ersten Auftreten</u> HR (PT ⁵³): 0,52 [0,29; 0,93]; p=0,0260 | | <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Meta-Analysen der Studien TITAN, DELTA und TAILOR unterscheiden zwar nach Genotyp des Tumors, nicht jedoch nach Histologie und erlauben somit keine schlüssige Bewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt außerdem einen indirekten Vergleich mit den Studien LUX-Lung 8 und TAILOR vor, in denen Erlotinib als Brückenkomparator dient.</p> <p>Die TAILOR-Studie ist jedoch für einen indirekten Vergleich ungeeignet. Es stehen nicht genügend Informationen zum Studiendesign zur Verfügung, um eine ausreichende Ähnlichkeit der beiden Studien für einen indirekten Vergleich zu gewährleisten, eines der verwendeten Dosierungsregime von Docetaxel entspricht nicht der Vorgaben der Fachinformation und für die relevante Patientenpopulation mit Plattenepithelkarzinom sind nur Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben verfügbar.</p> <p>Die Studie LUX-Lung 8 erlaubt keinen Vergleich von Afatinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel, zudem legt der pharmazeutische Unternehmer keine Evidenz vor, aus der sich eine therapeutische Gleichwertigkeit von</p> |
| | Schmerzen (Brust) | <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,81 [0,65; 1,00]; p=0,0431 | gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | |
| | Symptomatik (weitere) | | | |
| | Diarrhö (Symptomatik) | <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 1,81 [1,52; 2,15]; p<0,0001 | Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | |

⁵² Unerwünschtes Ereignis

⁵³ Preferred Term

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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) |
|---|--|---|--|---|
| | Diarrhö (UE) ^a | <u>Zeit bis zum ersten Auftreten</u> HR (PT): 3,29 [1,77; 6,14]; p<0,0001 | | <p>Erlotinib und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet zuverlässig ableiten lässt. Damit können die Ergebnisse der Studie LUX-Lung 8 nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, legt der pU keine Daten vor. Daher ist ein Zusatznutzen von Afatinib für diese Patientengruppe nicht belegt.</p> |
| Verstopfung | <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,76 [0,61; 0,94]; p=0,0119 | gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | | |
| Mundschmerzen | <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 1,59 [1,32; 1,93]; p<0,0001 | Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | |
| EQ-5D, UK Utility | Mittelwertdifferenz: 0,045 [0,018; 0,072]; p=0,0011 | gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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) |
| | EQ-VAS | Mittelwertdifferenz: 2,3 [0,8; 3,8]; p=0,0030 | gering; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt |
| | Unerwünschte Ereignisse | | |
| | UE mit CTCAE⁵⁴-Grad ≥ 3 und einer Häufigkeit $\geq 5\%$ | | |
| Hautausschlag (PT) | <u>Zeit bis zum ersten Auftreten</u> HR: 0,56 [0,34; 0,91]; p=0,0179 | beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | |
| <p>Ein HR <1 bzw. ein RR >1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an. Eine Mittelwertdifferenz >0 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p> <p>^a Der Zusatznutzen für Dyspnoe und Diarrhö wird auf Basis der Erhebungsformen Symptomatik und UE bewertet. Daher sind die Effektschätzer für Symptomatik und UE gemeinsam (unter der Kategorie Symptomatik) aufgeführt.</p> | | | |
| <p><u>Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, mit einem ECOG-PS 2-4</u></p> | | | |

⁵⁴ Common Terminology Criteria for Adverse Events

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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) |
|-----------------|--|---|
| | Für die Patienten mit ECOG-PS 2-4 wurde BSC als ZVT festgelegt. Zur Beurteilung des Zusatznutzens für diese Patientenpopulation liegen keine Studien vor. Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass der Behandlungseffekt von Afatinib bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 nicht auf Patienten mit einem ECOG-PS 2-4 übertragbar ist, woraus sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. | |
| | <p>4 Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen stellt eine valide Abschätzung der GKV-Zielpopulation dar</p> <p>Für die Berechnung der GKV-Zielpopulation hat BI eine umfassende Recherche durchgeführt, die bestverfügbaren Daten transparent aufbereitet und inkl. Angaben zur Unsicherheit dargestellt (Boehringer Ingelheim, 2016c). Zudem wurden Anmerkungen des IQWiG aus früheren Bewertungsverfahren im Indikationsgebiet berücksichtigt. Aus Sicht des Instituts stellt die von BI angegebene GKV-Zielpopulation wahrscheinlich eine Unterschätzung dar (IQWiG, 2016). Aus Sicht von BI stellt die im Dossier dargestellte Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (3.791-4.165) aus den folgenden Gründen eine valide Abschätzung der Zielpopulation dar.</p> <p><u>Für die Berechnung der Zielpopulation sind auch die Patienten relevant, die im betrachteten Jahr versterben</u></p> | <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet, für die eine Behandlung mit Afatinib infrage kommt, bezieht sich auf die Berechnungen der Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Ramucirumab (NSCLC) vom 1. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.</p> <p>Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 (85 657) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 plus die erwartete Inzidenz für 2016 (84 114 + 57 245) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Der Ausgangswert für die Berechnung der GKV-Zielpopulation ist aus Sicht von BI die Summe aus (verringertes) Inzidenz und 5-Jahresprävalenz. Durch diesen Wert werden alle Patienten erfasst, die innerhalb eines Jahres behandelt werden könnten.</p> <p>Das IQWiG nimmt als Basis für die Berechnung der Untergrenze der Zielpopulation die 5-Jahresprävalenz an, da bei der Berechnung von BI auch die Patienten eingeschlossen wurden, die im Jahr 2016 verstorben. Aus Sicht von BI sind jedoch auch im Jahr verstorbene Patienten prinzipiell Teil der Zielpopulation, da sie im Verlauf des Jahres für die Behandlung mit Afatinib in Frage gekommen wären. Durch eine Subtraktion der verstorbenen Patienten würde die Anzahl der potentiell mit Afatinib behandelbaren Patienten unterbewertet werden.</p> <p>Des Weiteren ist die 5-Jahresprävalenz lediglich eine Punktprävalenz und betrachtet damit eben nicht die behandelbaren Patienten des laufenden Jahres, sondern nur die Patienten, bei denen am Anfang des Jahres eine Erkrankung bekannt war.</p> | <p>Über sieben Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 – 82 %. 2. Davon befinden sich 61,6 – 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB/IV. 3. Eine plattenepitheliale Histologie weisen 35,9 % der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV auf ⁵⁵. 4. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 - 78,5 % der Fälle durchgeführt. 5. Es wird angenommen, dass bei 66,3 % der NSCLC-Patienten eine Platin-haltige Erstlinienchemotherapie durchgeführt wird. 6. Nach einer Platin-haltige Erstlinienchemotherapie kommt in 31,3 – 44,4 % der Fälle eine Zweitlinientherapie infrage. 7. Ein Anteil von 86,8 % der deutschen Bevölkerung ist GKV- |

⁵⁵ Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Nivolumab BMS): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 B; lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 12.08.2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12_Modul3B_Nivolumab.pdf.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>Durch die Berücksichtigung aller Patienten mit palliativer Chemotherapie wird die GKV-Zielpopulation überschätzt</u></p> <p>Afatinib ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (EMA, 2016a). Demzufolge dürften in der Berechnung der GKV-Zielpopulation Patienten mit einer nichtplatinbasierten Chemotherapie nicht berücksichtigt werden. Die hierzu in Rechenschritt 7 (Anteil der Patienten mit vorheriger palliativer Erstlinienchemotherapie an Plattenepithelkarzinom-Patienten in der Zweitlinie) verwendeten Daten machen hierzu jedoch keine Angabe (IMS Health, 2015a; Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015). Daher ist es wahrscheinlich, dass an dieser Stelle eine Überschätzung der GKV-Zielpopulation vorliegt.</p> <p><u>Der IMS Oncology-Analyser stellt die bestverfügbare Evidenz zur Berechnung der Zielpopulation dar</u></p> <p>Angesichts der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage, des Fehlens eines nationalen Krebsregisters und keiner freizugänglichen Krankenkassendaten für Forschungszwecke in Deutschland</p> | <p>versichert.</p> <p>Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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>ergeben sich bei der Berechnung der Zielpopulation Unsicherheiten (Boehringer Ingelheim, 2016c; IQWiG, 2016). Die Daten des IMS Oncology Analyzers ermöglichen unter Anerkennung der methodischen Einschränkungen und somit limitierten Aussagekraft eine genauere Berechnung der GKV-Zielpopulation. Um die Aussagesicherheit zu erhöhen werden in den einzelnen Rechenschritten zudem weitere Quellen berücksichtigt und der jeweilige Anteilswert durch einen Mittelwert dargestellt. Dadurch wird im Gegensatz zu anderen Darstellungen der GKV-Zielpopulation im gleichen Anwendungsgebiet die Validität der dargestellten Ergebnisse erhöht. Informationen hinsichtlich des IMS Oncology Analyzers wurden dieser Stellungnahme beigefügt (Beschreibung der Datenbank und der Analyse, Vorgehen bei der Patientenselektion (IMS Health, 2015b; IMS Health, 2016b; IMS Health, 2016c; IMS Health, 2016 d)).</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht von BI sind bei der Berechnung der Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen die Summe aus (verringertes) Inzidenz und 5-Jahresprävalenz mit Lungenkarzinom als Ausgangsbasis zu berücksichtigen und die IMS-Daten einzubeziehen. Unsicherheiten (Unter- sowie Überschätzungen), beispielsweise bedingt durch regional durchgeführte Studien oder kleine Patientenzahlen wurden im Frühbewertungsdossier durch die Angabe von Spannen adäquat berücksichtigt. Die von BI angegebene Spannweite der GKV-</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma 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) |
|-----------------|--|---|
| | Zielpopulation stellt daher eine valide Abschätzung dar. | |

Literaturverzeichnis

- [1] Alberta Health Services. 2013. Non-small cell lung cancer stage IV. Verfügbar: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf> [Aufgerufen am 06.10.2015].
- [2] Ang, Y. L., Tan, H. L. & Soo, R. A. 2015. Best practice in the treatment of advanced squamous cell lung cancer. *Ther Adv Respir Dis*, 9224-35.
- [3] Axios Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Docetaxel axios 20 mg/ml Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 18.08.2016].
- [4] Boehringer Ingelheim International Pharma GmbH. 2016. Fachinformation Giotrif® 40 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: März 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 19.08.2016].
- [5] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015a. Trial Report (BI Trial No. 1200.125): List of IECs or IRBs and consent forms (Appendix 16.1.3). (Data on file) 22.08.2016.
- [6] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015b. Beratungsanforderung 2015-B-076. Afatinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen NSCLC. 29.05.2015. (Data on file) 22.08.2016.
- [7] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015c. Anmerkungen zur Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2015-B-076. (Data on file) 22.08.2016.
- [8] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016a. Afatinib (Giotrif®). Modul 2 (Stand: 28.04.2016). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1436/2016-04-28_Modul2_Afatinib.pdf [Aufgerufen am 19.08.2016].
- [9] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016b. Afatinib (Giotrif®). Modul 4A - Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (Stand: 28.04.2016). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1438/2016-04-28_Modul4A_Afatinib.pdf [Aufgerufen am 19.08.2016].
- [10] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016c. Afatinib (Giotrif®). Modul 3A - Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (Stand: 28.04.2016). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1437/2016-04-28_Modul3A_Afatinib.pdf [Aufgerufen am 19.08.2016].
- [11] Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., et al. 2015. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 3731627-39.
- [12] Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., et al. 2015. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 373123-35.
- [13] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2015. Nivolumab (Nivolumab BMS®). Modul 3B - Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen (Stand: 12.08.2015). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12_Modul3B_Nivolumab.pdf [Aufgerufen am 16.11.2015].
- [14] Cancer Genome Atlas Research Network 2012. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*, 489519-25.
- [15] Carrato, A., Vergnenegre, A., Thomas, M., et al. 2014. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin*, 30(3), 447-61.
- [16] Ciuleanu, T., Stelmakh, L., Cicenias, S., et al. 2012. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 13300-8.

- [17] Clark, G. M. 2008. Prognostic factors versus predictive factors: Examples from a clinical trial of erlotinib. *Mol Oncol*, 1(4), 406-12.
- [18] de Marinis, F., Rossi, A., Di Maio, M., et al. 2011. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer*, 731-10.
- [19] Ettinger, D. S., Wood, D. E., Akerley, W., et al. 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016. Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [20] European Medicines Agency. 2016a. CHMP extension of indication variation assessment report: Giotrif (Procedure No. EMEA/H/C/002280/II/0012). 25.02.2016. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002280/WC500206977.pdf [Aufgerufen am 19.08.2016].
- [21] European Medicines Agency. 2016b. CHMP extension of indication variation assessment report: Keytruda (Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0007). 23.06.2016. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf [Aufgerufen am 19.08.2016].
- [22] Fossella, F. V., DeVore, R., Kerr, R. N., et al. 2000. 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. *J Clin Oncol*, 182354-62.
- [23] Garassino, M. C., Martelli, O., Broggin, M., et al. 2013. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 14981-8.
- [24] Garon, E. B., Ciuleanu, T.-E., Arrieta, O., et al. 2014. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 384665-73.
- [25] Gately, K., Forde, L., Cuffe, S., et al. 2013. High coexpression of both EGFR and IGF1R correlates with poor patient prognosis in resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 1558-66.
- [26] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 16. April 2015. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf [Aufgerufen am 09.10.2015].
- [27] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016a. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V, Vorgang: 2015-B-063 Nivolumab. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/155/> [Aufgerufen am 19.08.2016].
- [28] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016b. 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184.pdf [Aufgerufen am 02.03.2016].
- [29] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64e1-164.
- [30] Goss, G. D. & Spaans, J. N. 2016. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in the Management of Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Oncologist*, 21205-13.
- [31] Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., et al. 2016. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: Februar 2016. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht->

- kleinzellig-nsclc/@view/pdf/index.pdf?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf [Aufgerufen am 26.02.2016].
- [32] Hall, P. E., Spicer, J. & Popat, S. 2015. Rationale for targeting the ErbB family of receptors in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Future Oncol*, 112175-91.
- [33] Herbst, R. S. B., P.; Kim, D.W.; Felip, E.; Pérez-Gracia, J. L.; Han, J. Y.; Molina, J.; Kim, J. H.; Arvis, C. D.; Ahn, M. J.; Majem, M.; Fidler, M. J.; de Castro, G. Jr.; Garrido, M.; Lubiniecki, G. M.; Shentu, Y.; Im, E.; Dolled-Filhart, M.; Garon, E. B. 2015. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial.
- [34] Heukamp, L. C., Wolf, J. & Büttner, R. 2011. Pathophysiologie und Molekulardiagnostik beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. *Onkologe*, 17670-678.
- [35] Hirsch, F. R., Varella-Garcia, M., Bunn, P. A., Jr., et al. 2003. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*, 213798-807.
- [36] Hirsh, V. 2015. Next-Generation Covalent Irreversible Kinase Inhibitors in NSCLC: Focus on Afatinib. *BioDrugs*, 29167-83.
- [37] IMS Health. 2015a. Assessment of Patient Population with NSCLC by Stage, Histology, Lines of Therapy and ECOG-PS in Germany based on IMS Oncology Analyzer. DD.Q3.2015. (Data on file) 22.08.2016.
- [38] IMS Health. 2015b. Publications with Oncology Analyzer. (Data on file) 22.08.2016.
- [39] IMS Health. 2016a. Prescription Data in NSCLC 2nd+ line SCC in Germany based on IMS Oncology Analyzer. MAT Q4/2014-Q2/2016. (Data on file) 22.08.2016.
- [40] IMS Health. 2016b. IMS Oncology Analyzer – Data validation. (Data on file) 22.08.2016.
- [41] IMS Health. 2016c. IMS Oncology Studies - Methodology Insights and Validation. (Data on file) 22.08.2016.
- [42] IMS Health. 2016d. IMS Health Real-World Evidence Solutions - Oncology Bibliography. (Data on file) 22.08.2016.
- [43] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2016. Afatinib (NSCLC mit Plattenepithelhistologie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/230/> [Aufgerufen am 19.08.2016].
- [44] Jaiswal, B. S., Kljavin, N. M., Stawiski, E. W., et al. 2013. Oncogenic ERBB3 mutations in human cancers. *Cancer Cell*, 23603-17.
- [45] Ji, H., Zhao, X., Yuza, Y., et al. 2006. Epidermal growth factor receptor variant III mutations in lung tumorigenesis and sensitivity to tyrosine kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1037817-22.
- [46] Kan, Z., Jaiswal, B. S., Stinson, J., et al. 2010. Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers. *Nature*, 466869-73.
- [47] Kawaguchi, T., Ando, M., Asami, K., et al. 2014. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol*, 321902-8.
- [48] Lawrence, M. S., Stojanov, P., Polak, P., et al. 2013. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*, 499214-8.
- [49] Lee, Y., Shim, H. S., Park, M. S., et al. 2012. High EGFR gene copy number and skin rash as predictive markers for EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced squamous cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res*, 181760-8.
- [50] Leon, L. & Lee, G. Comparative efficacy and safety of erlotinib in non-small cell lung cancer of squamous cell and adenocarcinoma histology in the Phase 3 NCIC CTG BR.21 and SATURN (BO18192) Trials. 37th European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 8.-12.11.2014 2012 Vienna, Austria. Abst 1277p.
- [51] Li, D., Ambrogio, L., Shimamura, T., et al. 2008. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*, 274702-11.

- [52] Lilly Deutschland GmbH. 2016. Necitumumab (Portrazza®). Modul 3A - Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialem NSCLC, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben. (Stand: 29.03.2016). Verfügbar: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/227/> [Aufgerufen am 19.08.2016].
- [53] Masters, G. A., Temin, S., Azzoli, C. G., et al. 2015. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 33(30), 3488-515.
- [54] Oliver, T. G., Patel, J. & Akerley, W. 2015. Squamous non-small cell lung cancer as a distinct clinical entity. *Am J Clin Oncol*, 38(2), 220-6.
- [55] Pirker, R., Pereira, J. R., Szczesna, A., et al. 2009. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*, 3731525-31.
- [56] Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., et al. 2014. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25iii27-iii39.
- [57] Reid, A., Vidal, L., Shaw, H., et al. 2007. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). *Eur J Cancer*, 43481-9.
- [58] Roche Registration Limited. 2016a. Fachinformation Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Bevacizumab). Stand: Juni 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 19.08.2016].
- [59] Roche Registration Limited. 2016b. Fachinformation Tarceva® 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: Januar 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 19.08.2016].
- [60] Sasaki, H., Kawano, O., Endo, K., et al. 2007. EGFRvIII mutation in lung cancer correlates with increased EGFR copy number. *Oncol Rep*, 17319-23.
- [61] Scagliotti, G. V., De Marinis, F., Rinaldi, M., et al. 2009. The role of histology with common first-line regimens for advanced non-small cell lung cancer: a brief report of the retrospective analysis of a three-arm randomized trial. *J Thorac Oncol*, 4(12), 1568-71.
- [62] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2014. Management of lung cancer. A national clinical guideline. Stand: Februar 2014. Verfügbar: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> [Aufgerufen am 06.10.2015].
- [63] Seo, J. S., Ju, Y. S., Lee, W. C., et al. 2012. The transcriptional landscape and mutational profile of lung adenocarcinoma. *Genome Res*, 222109-19.
- [64] Shepherd, F. A., Dancey, J., Ramlau, R., et al. 2000. 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*, 182095-103.
- [65] Shepherd, F. A., Rodrigues Pereira, J., Ciuleanu, T., et al. 2005. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 353123-32.
- [66] Shigematsu, H., Lin, L., Takahashi, T., et al. 2005. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*, 97339-46.
- [67] Socinski, M. A., Evans, T., Gettinger, S., et al. 2013. 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*, 143(5 Suppl), e341S-68S.
- [68] Solca, F., Dahl, G., Zoepfel, A., et al. 2012. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*, 343342-50.
- [69] Soria, J.-C., Felip, E., Cobo, M., et al. 2015. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16897-907.
- [70] Soung, Y. H., Lee, J. W., Kim, S. Y., et al. 2006. Somatic mutations of the ERBB4 kinase domain in human cancers. *Int J Cancer*, 1181426-9.

- [71] Thatcher, N., Hirsch, F. R., Luft, A. V., et al. 2015. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16763-74.
- [72] Travis, W. D. 2011. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*, 32669-92.
- [73] Yi, E. S., Harclerode, D., Gondo, M., et al. 1997. High c-erbB-3 protein expression is associated with shorter survival in advanced non-small cell lung carcinomas. *Mod Pathol*, 10142-8.

Anhang A

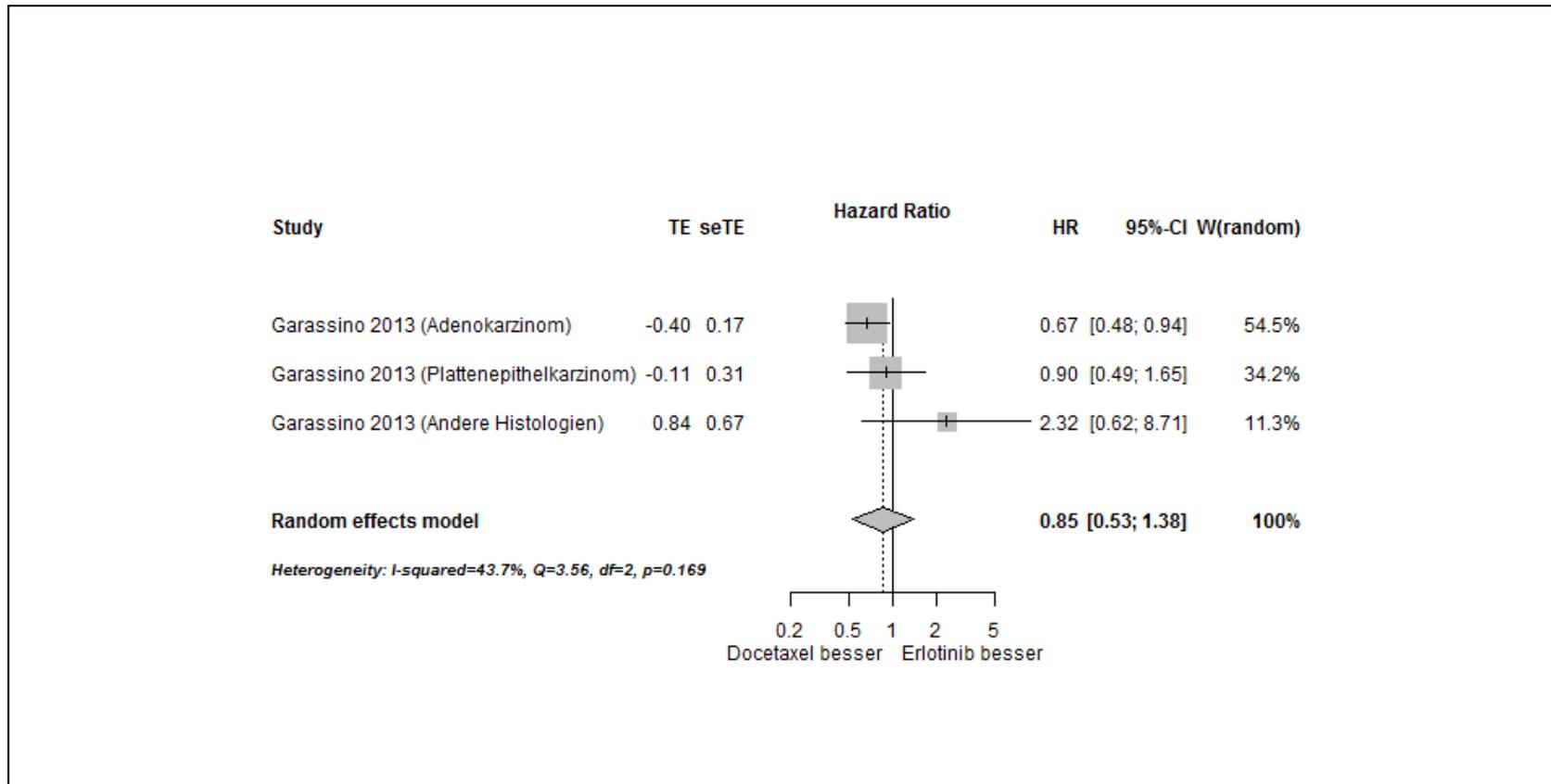


Abbildung 3: Vergleich von Docetaxel mit Erlotinib zu Gesamtüberleben bei Patienten der TAILOR-Studie mit Adeno-, Plattenepithelkarzinom oder anderen Histologien

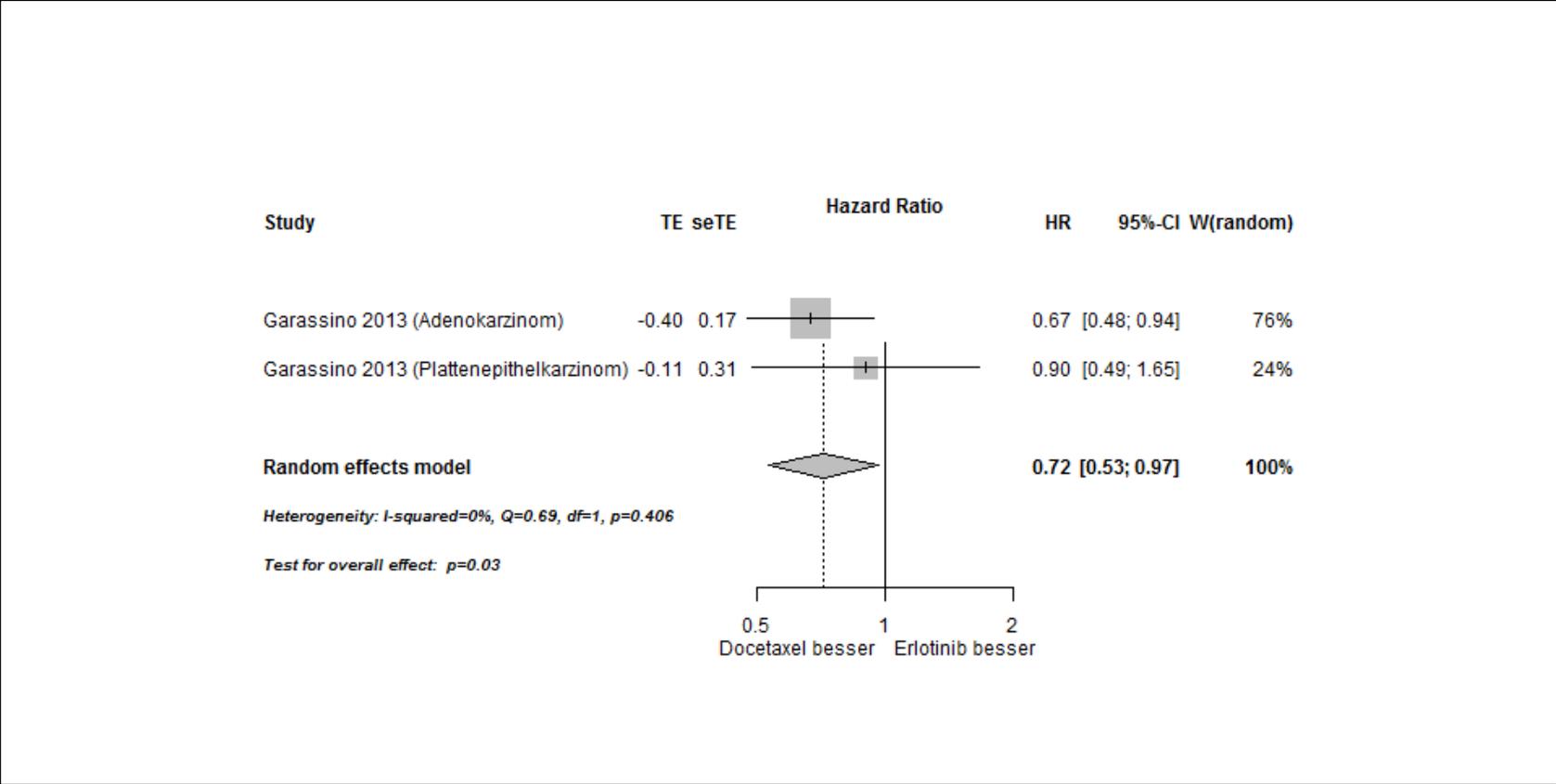


Abbildung 4: Vergleich von Docetaxel mit Erlotinib zu Gesamtüberleben bei Patienten der TAILOR-Studie mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinom

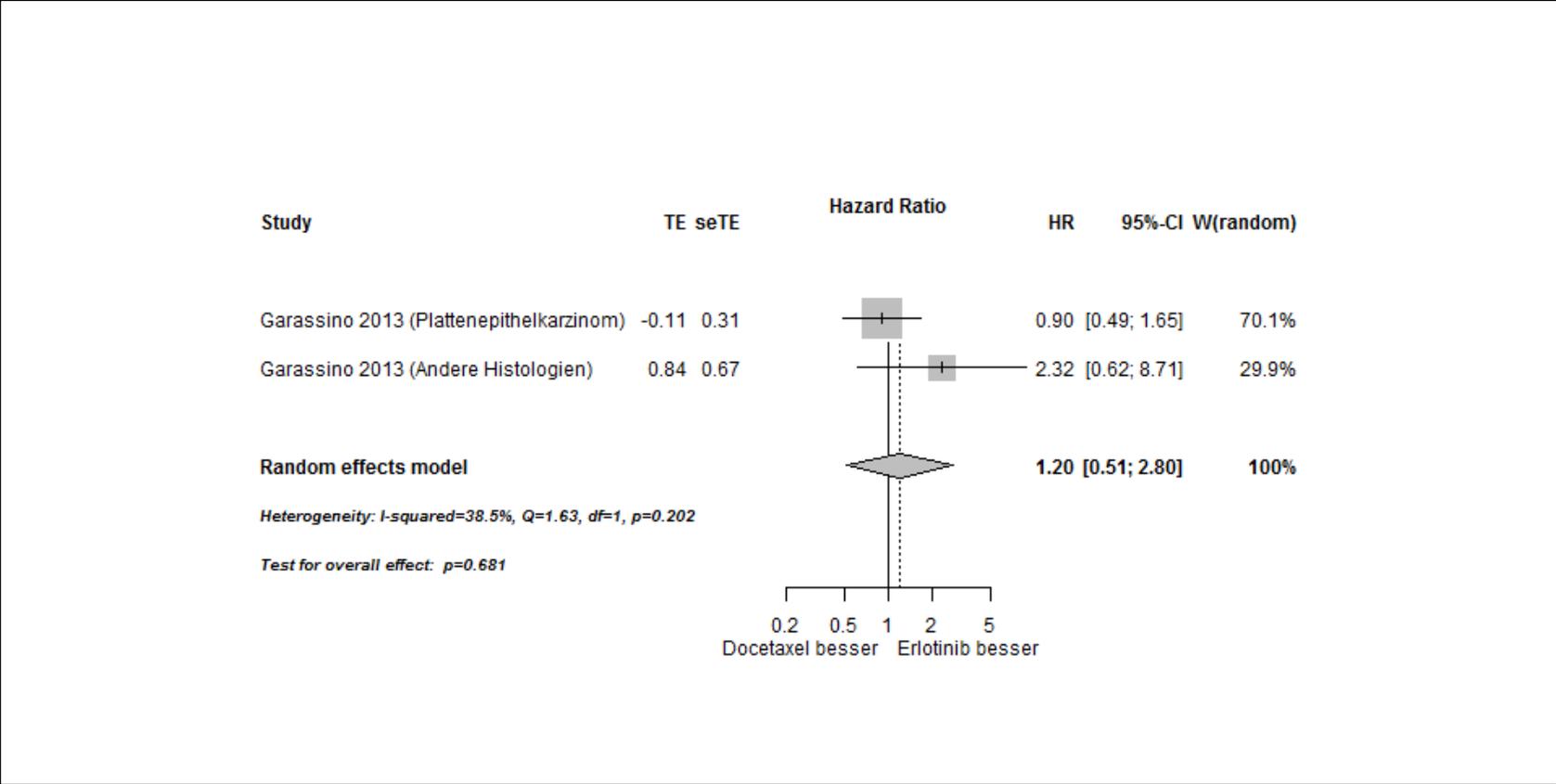


Abbildung 5: Vergleich von Docetaxel mit Erlotinib zu Gesamtüberleben bei Patienten der TAILOR-Studie mit Plattenepithelkarzinom oder anderen Histologien

5.2 Stellungnahme des vfa – Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 19.08.2016 |
| Stellungnahme zu | Afatinib (Giotrif [®]) neues Anwendungsgebiet |
| Stellungnahme von | vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum neuen Anwendungsgebiet von Afatinib (Giotrif®) von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Afatinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Docetaxel festgelegt. Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, hat der G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.</p> <p>Der Aufteilung des G-BA folgend hat das IQWiG die Bewertung in 2 Fragestellungen unterteilt, für: (1) Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist und (2) Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist.</p> <p>Das IQWiG sieht insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Für Fragestellung 1 hatte der Hersteller eine direkte Vergleichsstudie gegenüber Erlotinib vorgelegt, die jedoch nicht der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach. Der Argumentation des Herstellers, wonach Erlotinib einen vergleichbaren therapeutischen Stellenwert wie Docetaxel hätte, wurde seitens des IQWiG nicht gefolgt.</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>Das IQWiG führt weiterhin an, dass der pU auch keine ausreichende Evidenz vorgelegt hätte, aus der sich eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib mit Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet herleiten ließe. Die vorgelegten Daten der Studie seien deshalb für Aussagen zum Zusatznutzen ungeeignet. Auch ein zusätzlich vorgelegter indirekter Vergleich gegenüber Docetaxel war nach Angaben des Herstellers als auch des IQWiG ungeeignet.</p> <p>Für Fragestellung 2 hatte der Hersteller nach Aussage des IQWiG keine Daten vorgelegt.</p> | |
| <p>Festlegung der zVT nicht nachvollziehbar</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Docetaxel festgelegt sowie best-supportive-care (BSC) für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Damit wurde die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, die bereits im Verfahren zum Wirkstoff Nivolumab bestimmt wurde. Der Wirkstoff ist im gleichen Anwendungsgebiet zugelassen (zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie).</p> <p>Die Entscheidung des G-BA zur Festlegung des zVT ist nicht transparent.</p> <p>Zunächst ist zu kritisieren, dass die Begründung zur Festlegung der zVT nicht transparent ist. Zwar liefern die veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche, jedoch ist die Auswahl der zVT nicht begründet und auf Basis der zur Verfügung gestellten Informationen nicht nachvollziehbar. Vor diesem Hintergrund werden hier tragende Gründe für die Festlegung zur</p> | <p>zu 1. Neben Afatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbin zugelassen. Zusätzlich ist Carboplatin im Off-Label-Use verordnungsfähig.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.</p> <p>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:</p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>zweckmäßigen Vergleichstherapie gefordert, welche vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden sollten.</p> <p>Des Weiteren muss die Entscheidung des G-BA zur zVT auch inhaltlich hinterfragt werden, insb. hinsichtlich der fehlenden Berücksichtigung von Erlotinib.</p> <p>Aus den tragenden Gründen zu Nivolumab (NSCLC mit plattenepithelialer Histologie) geht hervor, dass der G-BA die fehlende Berücksichtigung der Therapieoption damit begründet, dass sie auf aktivierenden EGFR-Mutationen basieren würde. Diese Mutationen würden bei plattenepithelialer Tumorphistologie aber nur selten auftreten. Nach der Einschätzung des G-BA wäre „demnach davon auszugehen“, dass diese Mutationen „eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet“ spielen würden, weshalb solche „Therapieoptionen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen“ werden ([1]). Der G-BA berücksichtigt Erlotinib demnach nicht, weil er davon ausgeht, dass sie zu wenige Patienten betreffen würde. Konkret führt der G-BA aus:</p> <p><i>„Hinsichtlich der vorliegenden Tumorphistologie (plattenepitheliale Histologie) wird berücksichtigt, dass aktivierende EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen (ALK-positives NSCLC) überwiegend bei Adenokarzinomen auftreten und nur selten bei plattenepithelialer Histologie. Deshalb ist davon auszugehen, dass aktivierende EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet spielen. Daher werden Therapieoptionen, die auf</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 • Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 • Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 • Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 • Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016 • Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 • Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 <p>zu 4. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass bei ausschließlich plattenepithelialer Histologie des NSCLC aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen eine untergeordnete Rolle spielen; diese werden daher bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC⁵⁶, UICC⁵⁷), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem</p> |

⁵⁶ International Association for the Study of Lung Cancer.

⁵⁷ Union for International Cancer Control.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p><i>aktivierenden EGFR-Mutationen sowie dem ALK-positiven NSCLC basieren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.“</i></p> <p>Der vfa hält die fehlende Berücksichtigung von Erlotinib auf Basis dieser Begründung für nicht sachgerecht. Auch wenn EGFR-Mutationen ggf. selten im vorliegenden Anwendungsgebiet auftreten, gibt es dennoch Patienten, die von einer Behandlung mit Erlotinib profitieren können. Erlotinib als zusätzliche Option neben Docetaxel bzw. BSC wäre demnach mindestens für solche Patienten zu erwarten gewesen. Die Entscheidung Erlotinib nicht zu berücksichtigen ist insb. vor dem Hintergrund des gegenwärtigen Fortschritts im Bereich der personalisierten Medizin nicht sachgerecht, dessen Therapieansätze notwendigerweise immer kleinere Patientengruppen identifiziert, die von einer Behandlung profitieren. Der Wirkstoff Erlotinib muss deshalb in der Festlegung der ZVT berücksichtigt werden.</p> <p>Der therapeutische Stellenwert von Erlotinib wird auch durch die Experten der medizinisch wissenschaftlichen Fachgesellschaften bestätigt. In der Stellungnahme der DGHO zum Verfahren von Nivolumab (NSCLC mit plattenepithelialer Histologie) wird der Stellenwert von Erlotinib als „weitere Option neben Docetaxel bzw. BSC“ ausdrücklich benannt [2]. Dazu führt die DGHO im Detail aus:</p> <p><i>„Der G-BA hat Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Eine weitere Option wäre Erlotinib, ebenfalls in dieser Indikation zugelassen. [...] Erlotinib ist als Option bei den Patienten geeignet, die nicht für eine Chemotherapie mit Docetaxel geeignet sind. Hier ist es eine Alternative zu Best Supportive Care.“</i></p> <p>Vor dem Hintergrund ist es nicht nachvollziehbar, warum der G-BA die therapeutische Option mit Erlotinib vollständig aus seinen Betrachtungen ausschließt. Der Wirkstoff muss in der Festlegung der ZVT berücksichtig</p> | <p>Therapiewunsch des Patienten.</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. Für Patienten, für die nach Beendigung der (platinbasierten) Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monotherapie durchgeführt. Hierfür steht auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien Docetaxel zur Verfügung.</p> <p>Der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Plattenepithel-NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet folgendermaßen berücksichtigt:</p> <p>Nach dem derzeitigen Kenntnisstand stellt der Nachweis von aktivierenden EGFR-Mutationen einen validen prädiktiven Faktor für die Anwendung von Erlotinib dar, diese treten jedoch überwiegend bei Adenokarzinomen und nur in Einzelfällen bei Tumoren mit plattenepithelialer Histologie auf. Deshalb ist eine eindeutige medizinische Rationale für den regelhaften Einsatz von Erlotinib beim Plattenepithel-NSCLC nicht gegeben.</p> <p>Hinsichtlich der Expression des EGFR wird davon ausgegangen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Afatinib einen EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus aufweist, wobei die Angaben zur Größe dieser Gruppe in Abhängigkeit vom Cut-off-Wert schwanken.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| sichtig werden. | <p>In der TRUST-Studie wurde gezeigt, dass bis zu 19% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom als EGFR-IHC-negativ angesehen werden können (Cut-off-Wert: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen). Bei 12% der untersuchten Patienten konnte mittels IHC kein EGF-Rezeptor nachgewiesen werden. In der SQUIRE-Studie wurde bei 4,9% der untersuchten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge immunhistochemisch kein EGF-Rezeptor nachgewiesen.</p> <p>Hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus stellt die Zulassung in Abschnitt 4.1 der Fachinformation für Erlotinib⁵⁸ jedoch fest, dass für Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren (Cut-off-Wert in der Zulassungsstudie BR.21: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen) im Vergleich zu Placebo weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch Erlotinib gezeigt werden konnte und beim Verschreiben von Erlotinib Faktoren berücksichtigt werden sollten, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen.</p> <p>Da die Studie LUX-Lung 8 keine Vorgaben hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus enthielt ist davon auszugehen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten mit EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus enthalten war.</p> <p>Zusammengefasst besteht hinsichtlich des EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus keine Schnittmenge zwischen den Zulassungen von Erlotinib und Afatinib.</p> <p>Bei Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen (EGFR-</p> |

⁵⁸ Fachinformation Erlotinib (Tarceva®), Stand Januar 2016.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| | <p>Wildtyp) lässt sich der therapeutische Stellenwert von Erlotinib in der Zweitlinientherapie des NSCLC auf Basis der vorliegenden Evidenz aus systematischen Reviews sowie entsprechender Leitlinien-Empfehlungen nicht eindeutig ableiten, insbesondere im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Docetaxel, die bei plattenepithelialer Histologie als eine Standardtherapie angesehen wird.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine weiter zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> |
| <p>Therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel</p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass der pU keine ausreichende Evidenz vorgelegt hätte, aus der sich eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib mit Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet herleiten ließe. Die relevanten Studiendaten würden dabei keine therapeutische</p> | <p>Zur Nutzenbewertung von Afatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein direkter und ein indirekter Vergleich vorgelegt.</p> <p>Für den direkten Vergleich präsentiert der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie LUX-Lung 8.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel zeigen und die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Erlotinib könne deshalb nicht gefolgt werden.</p> <p>Dabei wird insbesondere auf die TAILOR-Studie abgestellt, die Erlotinib mit Docetaxel bei Patienten mit NSCLC teilweise im zugelassenen Anwendungsgebiet mit Plattenepithelhistologie in der Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie untersuchte. In Anhang B (Abbildung 2) der Nutzenbewertung hat das IQWiG die Ergebnisse dieser Studie zum Gesamtüberleben für die 3 eingeschlossenen Patientengruppen mit unterschiedlichen Tumorstadien berichtet (Adenokarzinom / Plattenepithelkarzinom / andere Histologien). Mit Verweis auf die „hinreichende Homogenität“ der Effekte der ersten beiden Patientengruppen, nimmt das IQWiG anschließend eine Gesamtbetrachtung der Patienten mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinom vor, welches in diesem Fall „erlaubt wäre“. Nach Aussagen des IQWiG, würden diese Daten der TAILOR-Studie insgesamt darauf hinweisen, dass ein Vorteil von Docetaxel gegenüber Erlotinib vorliegen würde ([3], S. 15). Konkret schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„Auf Gesamtpopulationsebene zeigt die TAILOR-Studie für das Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Docetaxel im Vergleich zu Erlotinib (Hazard Ratio: 0,78 [0,51; 1,05]; p-Wert = 0,10). Für die Subpopulation der Patienten mit Adenokarzinom ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Docetaxel gegenüber Erlotinib (Hazard Ratio: 0,67 [0,48; 0,95]; p-Wert = 0,022). Patienten mit Plattenepithelkarzinom zeigen keinen Unterschied zwischen Docetaxel und Erlotinib (Hazard Ratio: 0,90 [0,49; 1,65]; p-Wert = 0,734). Der Interaktionsterm zwischen Behandlungseffekt und Histologie (Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom und andere Histologien) zeigt einen Hinweis auf eine Interaktion (p = 0,14; siehe</i></p> | <p>Es handelt sich dabei um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in der Afatinib direkt mit Erlotinib bei den Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Zweitlinientherapie angezeigt ist, verglichen wird. Die Behandlung erfolgt bis Progress oder Unverträglichkeit. In diese Studie wurden insgesamt 795 Patienten randomisiert, davon 398 in den Afatinib-Arm und 397 in den Erlotinib-Arm.</p> <p>Da der Komparator der Studie LUX-Lung 8 nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, versucht der pharmazeutische Unternehmer eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel anhand der Studien TITAN, DELTA und TAILOR abzuleiten.</p> <p>Die TITAN-Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Erlotinib mit einer Chemotherapie aus Docetaxel oder Pemetrexed bei unselektierten Patienten mit NSCLC in der Zweitlinie. Pemetrexed ist jedoch in Deutschland nicht für die Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zugelassen und darüber hinaus liegen keine separaten Daten zum Vergleich von Erlotinib mit Docetaxel für Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor.</p> <p>Auch aus der DELTA-Studie, die Erlotinib mit Docetaxel bei japanischen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Zweit- oder Drittlinie vergleicht, liegen keine separaten Daten zu Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor.</p> <p>Die Studien TITAN und DELTA können daher nicht zur Einschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Erlotinib herangezogen werden.</p> <p>Die TAILOR-Studie vergleicht Erlotinib direkt mit Docetaxel bei Patienten mit NSCLC ohne aktivierende EGFR-Mutationen (mit EGFR-</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Abbildung 2 in Anhang B).</p> <p>Eine weitergehende Analyse der Ergebnisse der TAILOR-Studie zeigte, dass die Heterogenität der Behandlungseffekte durch die Gruppe der Patienten mit „anderen Histologien“ entsteht, die Ergebnisse der Patientengruppen mit Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom aber hinreichend homogen sind (Interaktion zwischen Behandlung und Histologie p-Wert = 0,406). Dies erlaubte im vorliegenden Fall eine Gesamtbetrachtung von Patienten mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinom. In der zusammenfassenden Betrachtung resultiert ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Docetaxel (Hazard Ratio: 0,72 [0,53; 0,97]; p-Wert = 0,030; siehe Abbildung 3 in Anhang B).</p> <p>Insgesamt weisen die Ergebnisse der TAILOR-Studie auf einen Vorteil von Docetaxel gegenüber Erlotinib hin.“</p> <p>Die Bewertung der Daten der TAILOR-Studie und die damit verbundene Schlussfolgerung des IQWiG ist nicht sachgerecht.</p> <p>Die Daten zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Docetaxel und Erlotinib in der für die Fragestellung relevanten Tumorentität mit Plattenepithelhistologie. Hier liegt demnach kein Hinweis auf Unterschiedlichkeit vor. Lediglich für Patienten mit Adenokarzinom ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Docetaxel gegenüber Erlotinib. Diese Patientengruppe ist jedoch nicht Gegenstand der Nutzenbewertung.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG im weiteren Verlauf (Abbildung 3) eine Gesamtbetrachtung der Patienten mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinom (unter Verweis auf die „hinreichende Homogenität“ der Effekte und unter Ausschluss der Patienten mit „andere Histologien“) vorzunehmen, weicht von den bisherigen methodischen Grundsätzen und der Bewertungspraxis zur Anwendbarkeit von Studienergebnis-</p> | <p>Wildtyp) in der Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie. In Bezug auf die TAILOR-Studie gibt es mehrere Kritikpunkte.</p> <p>Einerseits entspricht der undifferenzierte Einsatz von Erlotinib beim NSCLC ohne aktivierende EGFR-Mutationen nicht der Zulassung, da Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren nicht im Anwendungsgebiet eingeschlossen sind. Andererseits wurden in die Studie alle histologischen NSCLC-Typen eingeschlossen, wobei das Adenokarzinom den größten Anteil ausmachte, woraus sich Einschränkungen hinsichtlich der externen Validität ergeben. Ebenso erfolgte eines der beiden verwendeten Dosierungsregimes von Docetaxel nicht zulassungskonform. Ein weiterer methodischer Kritikpunkt ist, dass in der TAILOR-Studie das primäre Studienziel nach Studienbeginn geändert wurde: Das schränkt die Aussagekraft dieser Studie ein, weil für die berichteten Ergebnisse insgesamt zu wenig Ereignisse vorlagen bzw. weil die berichteten Ergebnisse der Studie nicht durch die Fallzahlplanung gedeckt waren, sodass die Studie statistisch unterpowert war. Daher kann aus dem statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung von Docetaxel und Erlotinib beim Gesamtüberleben kein Nachweis einer therapeutischen Gleichwertigkeit von Docetaxel und Erlotinib abgeleitet werden.</p> <p>Aufgrund dieser methodischen Kritikpunkte kann die TAILOR-Studie nicht zur Einschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Erlotinib herangezogen werden.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Meta-Analysen der Studien TITAN, DELTA und TAILOR unterscheiden zwar nach Genotyp des Tumors, nicht jedoch nach Histologie und erlauben somit keine schlüssige Bewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt außerdem einen indirekten</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>sen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ab. Gemäß dieser Bewertungspraxis sind für die Fragestellung der Nutzenbewertung ausschließlich Patienten mit Plattenepithelkarzinom relevant. Da diese Patienten nicht 80 % der Studienpopulation bilden, können Aussagen auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation nur unter bestimmten Voraussetzungen gemacht werden. Diese Voraussetzungen wurden aber vom IQWiG im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht untersucht. Der angeführte nicht signifikante Interaktionstest (zwischen Behandlung und Histologie) mit $p = 0,406$ ist allein nicht hinreichend, um zu begründen, dass Aussagen zu Patienten mit Plattenepithelkarzinom durch Heranziehen der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation getroffen werden dürfen. Aussagen auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation sind deshalb hier nicht zulässig.</p> <p>Aus der Sicht des vfa ist nicht ersichtlich, warum das IQWiG von den eignen methodischen Grundsätzen und der eigenen Bewertungspraxis zur Anwendbarkeit von Studienergebnissen abweicht. Diese Inkonsistenz des methodischen Vorgehens ist nicht akzeptabel, denn sie ist mit der Anforderung an ein standardisiertes Verfahren nicht vereinbar. Eine standardisierte Bewertungsmethodik ist jedoch notwendig, um für alle Hersteller im gleichen Maße verlässliche und vorhersehbare Rahmenbedingungen zur frühen Nutzenbewertung zu gewährleisten.</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der TAILOR-Studie keine Unterschiede von Docetaxel und Erlotinib beim Gesamtüberleben zeigen; in der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie in der Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie. Diese Ergebnisse bestätigen damit die therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib mit Docetaxel im vorliegenden</p> | <p>Vergleich mit den Studien LUX-Lung 8 und TAILOR vor, in denen Erlotinib als Brückenkomparator dient.</p> <p>Die TAILOR-Studie ist jedoch für einen indirekten Vergleich ungeeignet. Es stehen nicht genügend Informationen zum Studiendesign zur Verfügung, um eine ausreichende Ähnlichkeit der beiden Studien für einen indirekten Vergleich zu gewährleisten, eines der verwendeten Dosierungsregime von Docetaxel entspricht nicht der Vorgaben der Fachinformation und für die relevante Patientenpopulation mit Plattenepithelkarzinom sind nur Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben verfügbar.</p> <p>Die Studie LUX-Lung 8 erlaubt keinen Vergleich von Afatinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel, zudem legt der pharmazeutische Unternehmer keine Evidenz vor, aus der sich eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet zuverlässig ableiten lässt. Damit können die Ergebnisse der Studie LUX-Lung 8 nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinba-</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| Anwendungsgebiet. Eine Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Erlotinib ist demnach sinnvoll und sachgerecht. | sierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, legt der pU keine Daten vor. Daher ist ein Zusatznutzen von Afatinib für diese Patientengruppe nicht belegt. |
| <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 im zurückliegenden Verfahren zu Afatinib (Neubewertung nach Fristablauf) nicht möglich ist. Die zusammenfassende Dokumentation wurde immer noch nicht veröffentlicht. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte für die Dossiererstellung ist damit kaum möglich. Eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA kann damit ebenso nicht nachvollzogen werden.</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: „Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Afatinib nach § 35a SGB V. |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen, b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf 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. 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.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

[1] 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet) (Zugriff 2.08.2016 https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3578/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_TrG.pdf)

[2] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V (DGHO): Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Nivolumab (neues Anwendungsgebiet), veröffentlicht am 16. November 2015, Vorgangsnummer 2015-08-15-D-184, IQWiG Bericht Nr. 338, (Zugriff 02.08.2016 <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Nivolumab%20NSCLC%20DGHO%20Stellungnahme%2020151207.pdf/?searchterm=nivolumab>)

[3] IQWiG Afatinib (NSCLC mit Plattenepithelhistologie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 411

5.3 Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

| | |
|-------------------|---|
| Datum | << 19.08.2016 >> |
| Stellungnahme zu | << Afatinib (Giotrif®)>>2016-05-01-D-226 |
| Stellungnahme von | << medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh >> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Bitte erläutern Sie die unterschiedlichen Rechercheergebnisse zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien der Produkte Afatinib und Nivolumab. Beide Verfahren starteten am 01.05.2016 und beide haben ein neues Therapiefeld in der Behandlung des Lungenkarzinoms.[1,2]</p> | <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Neben Afatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbin zugelassen. Zusätzlich ist Carboplatin im Off-Label-Use verordnungsfähig.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.</p> <p>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:</p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">• Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013• Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015• Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015• Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 |

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016• Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016• Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 <p>zu 4. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass bei ausschließlich plattenepithelialer Histologie des NSCLC aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen eine untergeordnete Rolle spielen; diese werden daher bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC⁵⁹, UICC⁶⁰), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten.</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. Für Patienten, für die nach Beendigung der (platinbasierten) Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemo-</p> |

⁵⁹ International Association for the Study of Lung Cancer.

⁶⁰ Union for International Cancer Control.

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|
| | <p>therapie durchgeführt. Hierfür steht auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien Docetaxel zur Verfügung.</p> <p>Der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Plattenepithel-NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet folgendermaßen berücksichtigt:</p> <p>Nach dem derzeitigen Kenntnisstand stellt der Nachweis von aktivierenden EGFR-Mutationen einen validen prädiktiven Faktor für die Anwendung von Erlotinib dar, diese treten jedoch überwiegend bei Adenokarzinomen und nur in Einzelfällen bei Tumoren mit plattenepithelialer Histologie auf. Deshalb ist eine eindeutige medizinische Rationale für den regelhaften Einsatz von Erlotinib beim Plattenepithel-NSCLC nicht gegeben.</p> <p>Hinsichtlich der Expression des EGFR wird davon ausgegangen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Afatinib einen EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus aufweist, wobei die Angaben zur Größe dieser Gruppe in Abhängigkeit vom Cut-off-Wert schwanken.</p> <p>In der TRUST-Studie wurde gezeigt, dass bis zu 19% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom als EGFR-IHC-negativ angesehen werden können (Cut-off-Wert: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen). Bei 12% der untersuchten Patienten konnte mittels IHC kein EGF-Rezeptor nachgewiesen werden. In der SQUIRE-Studie wurde bei 4,9% der untersuchten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge immunhistoche-</p> |

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | <p>misch kein EGF-Rezeptor nachgewiesen.</p> <p>Hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus stellt die Zulassung in Abschnitt 4.1 der Fachinformation für Erlotinib jedoch fest, dass für Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren (Cut-off-Wert in der Zulassungsstudie BR.21: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen) im Vergleich zu Placebo weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch Erlotinib gezeigt werden konnte und beim Verschreiben von Erlotinib Faktoren berücksichtigt werden sollten, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen.</p> <p>Da die Studie LUX-Lung 8 keine Vorgaben hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus enthielt ist davon auszugehen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten mit EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus enthalten war.</p> <p>Zusammengefasst besteht hinsichtlich des EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus keine Schnittmenge zwischen den Zulassungen von Erlotinib und Afatinib.</p> <p>Bei Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen (EGFR-Wildtyp) lässt sich der therapeutische Stellenwert von Erlotinib in der Zweitlinientherapie des NSCLC auf Basis der vorliegenden Evidenz aus systematischen Reviews sowie entsprechender Leitlinien-Empfehlungen nicht eindeutig ableiten, insbesondere im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Docetaxel, die bei plattenepithelialer Histologie als eine Standardtherapie angesehen wird.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine weitere zytotoxische</p> |

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbh

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| | <p>Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> |
| <p>Ist BSC als Vergleichstherapie bei Patienten mit ECOG Status 2 bis 4 adäquat?</p> <p>Bei Patienten mit ECOG Status 2 kann zumindest die Therapie mit Nintedanib als zugelassene Vergleichstherapie erwogen werden.</p> | <p>siehe oben</p> |
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

[1] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2015-B-076 Afatinib Stand: Juli 2015

[2] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2015-B-138 Nivolumab Stand: November 2015

5.4 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

| | |
|-------------------|------------------------|
| Datum | 22.08.2016 |
| Stellungnahme zu | Afatinib (Giotrif®) |
| Stellungnahme von | MSD SHARP & DOHME GMBH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Neben der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Docetaxel benennt der Pharmazeutische Unternehmer Erlotinib als geeignete ZVT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, deren Erkrankung unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet. Neben Erlotinib wird im Dossier Nivolumab ebenfalls als geeignete ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet diskutiert.</p> <p>Unabhängig von der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen ZVT müssten gemäß der Verfahrensordnung alle im Anwendungsgebiet zulässigen ZVT in der Kostendarstellung in Modul 3, Abschnitt 3.3 berücksichtigt werden (1). Die im Dossier dargestellte Argumentation bzw. Diskussion – mit Erlotinib und Nivolumab als weitere mögliche ZVT im Anwendungsgebiet von Afatinib - erscheint in diesem Punkt inkonsistent, da nur Erlotinib in der Kostendarstellung berücksichtigt wurde.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss. 2015.

5.5 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie und DGHO

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 22.August 2016 |
| Stellungnahme zu | Afatinib / Giotrif® (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) |
| Stellungnahme von | <i>DGHO e.V. und AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie)</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO e.V. und AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------------------|------------------------------|--------------|--------------------|--|-----|--------------|--------------------|--------------|--------------------|------------------------|-----------|--------------|---------|--------------|---|------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------|--------------|---|---|--|--|--|--|--|
| <p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Afatinib ist ein weiteres Verfahren zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und plattenepithelialer Histologie. Afatinib wurde bereits bewertet in der gezielten Therapie von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Der G-BA hat für die Nutzenbewertung beim Plattenepithelkarzinom zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="152 912 1397 1136"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>für Docetaxel geeignet</td> <td>Doxetaxel</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>für Docetaxel nicht geeignet</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht nur Docetaxel sondern auch der in dieser Indikation zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib geeignet. • Afatinib führt in der Zweitlinientherapie von NSCLC-Patienten mit plattenepithelialer Histologie im Ver- | Subgruppen | G-BA | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | für Docetaxel geeignet | Doxetaxel | beträchtlich | Hinweis | nicht belegt | - | für Docetaxel nicht geeignet | Best Supportive Care | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> | | | | | |
| Subgruppen | | G-BA | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| für Docetaxel geeignet | Doxetaxel | beträchtlich | Hinweis | nicht belegt | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| für Docetaxel nicht geeignet | Best Supportive Care | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

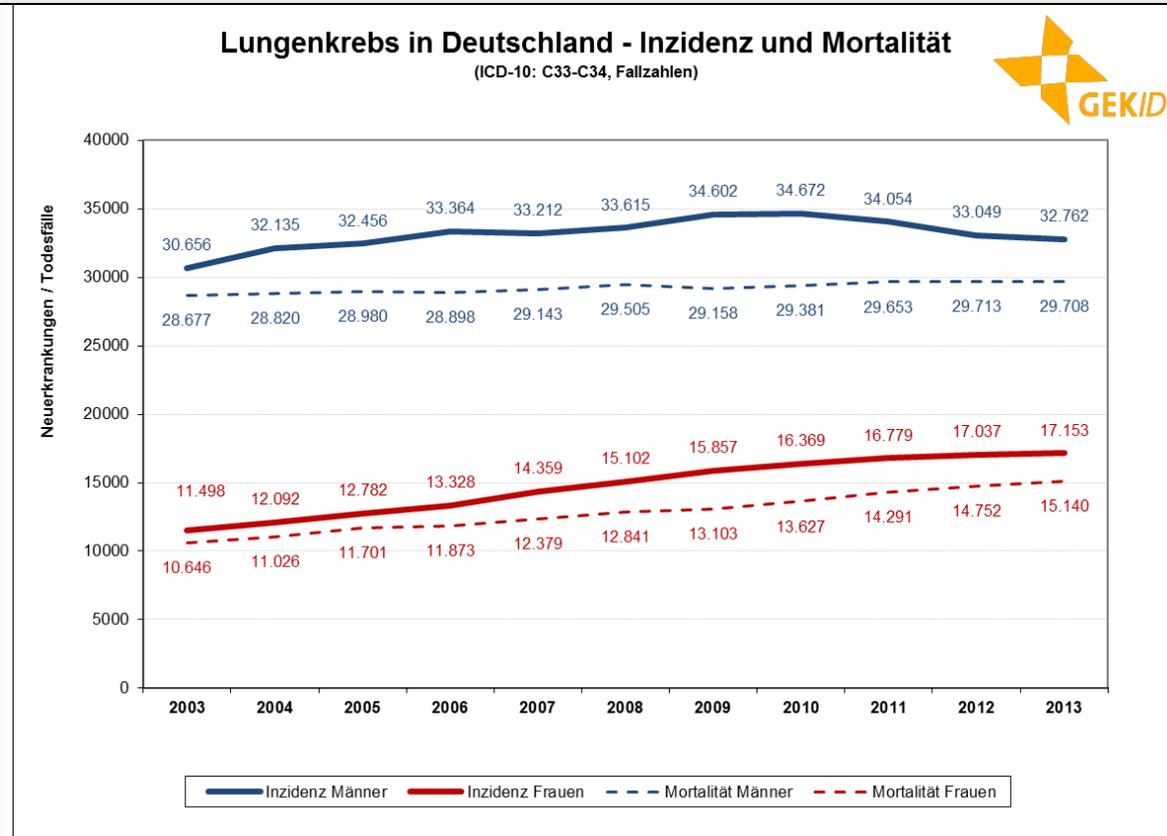
Stellungnehmer: DGHO e.V. und AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>gleich mit Erlotinib zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit. Die Lebensqualität ist etwas besser im Afatinib-Arm.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Afatinib und unter Erlotinib gleich hoch. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen liegt bei 20%. • Daten zum Vergleich von Afatinib versus Best Supportive Care bei Patienten, die nicht für Docetaxel geeignet sind, liegen nicht vor. <p>Das Spektrum der Optionen für NSCLC-Patienten mit metastasierter Erkrankung und plattenepithelialer Histologie ist im letzten Jahr über das Stadium einer Docetaxel-Monotherapie hinausgewachsen. Wirksamere Optionen sind Docetaxel + Ramucirumab oder eine Immuntherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab. TKI werden in der Zukunft vermutlich erst in der Dritt- oder Viertlinientherapie eingesetzt. Innerhalb dieser Substanzklasse ist Afatinib wirksamer als Erlotinib.</p> | |
| <p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1], siehe Abbildung 1. Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen.</p> <p><i>Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in Deutschland (Neuerkrankungen/Todesfälle) [1]</i></p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: DGHO e.V. und AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie)

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

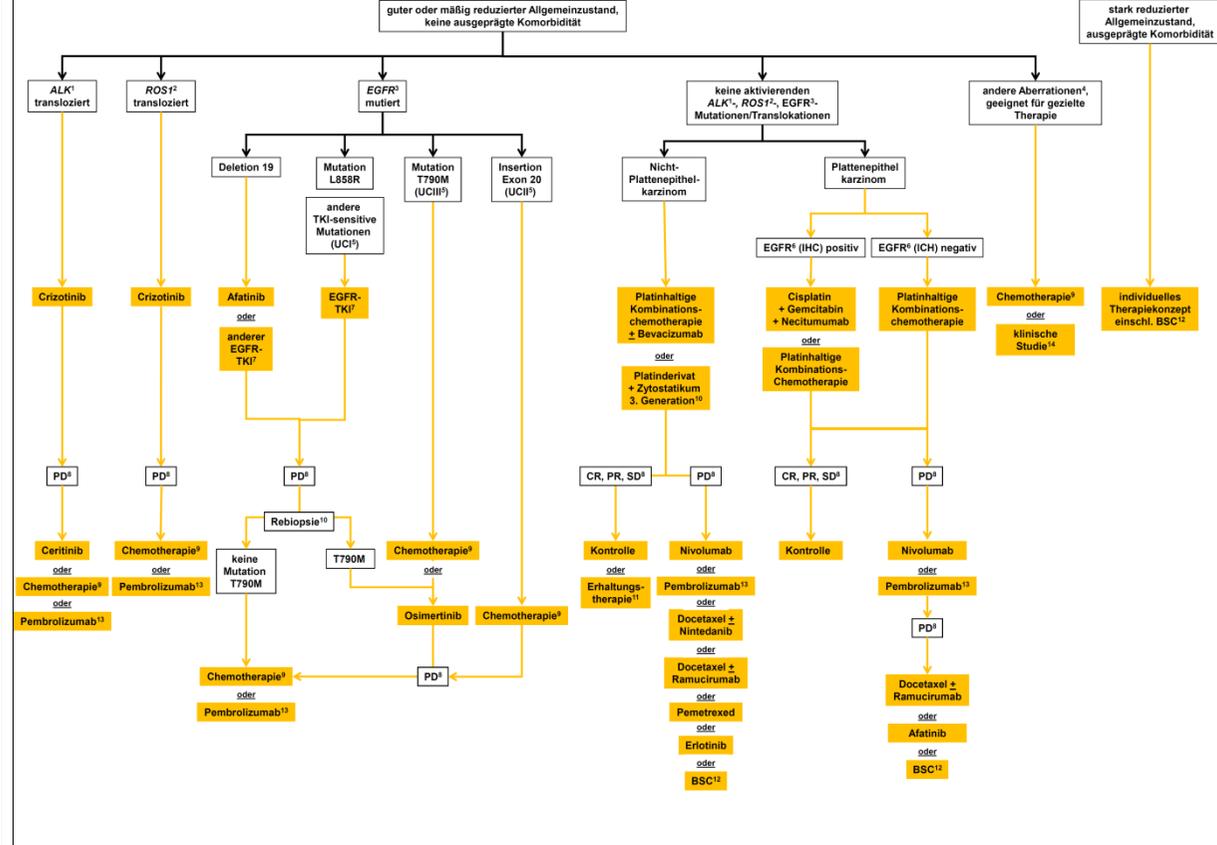


Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>

Stellungnehmer: DGHO e.V. und AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebspezifischen Mortalität.</p> | |
| <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Therapieentscheidende Parameter sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 2 dargestellt [2].</p> <p><i>Abbildung 2: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms</i></p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

| | |
|----------------------|---|
| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; ⁵UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁶EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (IHC); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung;

Stellungnehmer: DGHO e.V. und AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie)

| Allgemeine Anmerkung | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | |
|--|--------------------|---|---------------|----------------|--------------------------|--|---------------------------------------|
| <p>⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende <i>ALK1</i>, <i>ROS1</i> oder <i>EGFR</i>-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom <u>und</u> nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³nur bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; ¹⁴klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;</p> <p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Daten randomisierter, Standard-verändernder Studien sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p><i>Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und plattenepithelialer Histologie, nach Chemotherapie</i></p> | | | | | | | |
| Erstautor / Jahr | Patienten | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ³ (HR ⁴) | ÜL ⁵ (HR ⁴) |
| Shepherd, 2000 [3] | NSCLC ⁶ | Best Supportive Care | Docetaxel | 104 | 0 vs 7,7 ⁷ | 1,5 vs 2,4 p = 0,001 | 4,6 vs 7,0 p = 0,047 |
| Shepherd, 2005 [4] | NSCLC | Placebo | Erlotinib | 731 | 0 vs 8,1 p < 0,001 | 1,8 vs 2,2 0,61 p < 0,001 | 4,7 vs 6,7 0,70 p < 0,001 |
| Garrassino, 2013 [5] | NSCLC | Docetaxel | Erlotinib | 222 | 15,5 vs 3,0 p = 0,001 | 2,9 vs 2,4 0,71 p = 0,02 | 8,2 vs 5,4 0,73 p = 0,05 |

Stellungnehmer: DGHO e.V. und AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie)

| Allgemeine Anmerkung | | | | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|-------------------------------|------------------------|----------------------------|------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---|
| Garon, 2014 [6] | NSCLC | Docetaxel + Placebo | Docetaxel + Ramucirumab | 1253 | 14 vs 23 p < 0,001 | 3,0 vs 4,5 0,76 p < 0,0001 | 9,1 vs 10,5 0,86 p = 0,023 | |
| Soria, 2015 [7] | NSCLC, Platten- epithel | Erlotinib | Afatinib | 759 | 3 vs 6 p = 0,05 | 1,9 vs 2,4 0,82 p = 0,04 | 6,8 vs 7,9 0,81 p = 0,008 | |
| Brahmer, 2015 [8] | NSCLC, Platten- epithel | Docetaxel | Nivolumab | 272 | 9 vs 20 p = 0,008 | 2,8 vs 3,5 0,62 p < 0,001 | 6,0 vs 9,2 0,59 p < 0,001 | |
| Herbst, 2016 [9] | NSCLC, PD-L1 positiv | Docetaxel | Pembro- lizumab | 688 | 9 vs 18 p = 0,0005 | 4,0 vs 3,9 n. s. | 8,5 vs 10,4 0,71 p = 0,0008 | |
| <p>¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie bzw. Kontrolle;</p> <p>Afatinib ist ein irreversibler Inhibitor von Tyrosinkinase der ErbB-Familie. Er blockt die Signalübertragung von EGFR, HER2, HER3 und HER4. Überexpression von EGFR ist einer der Pathomechanismen des NSCLC. Die Blockade des EGFR-Rezeptors mithilfe der monoklonalen Antikörper Cetuximab oder Neci-</p> | | | | | | | | |

Stellungnehmer: DGHO e.V. und AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| tumumab führt in Kombination mit Chemotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit [10]. | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO 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>4. Dossier und Bewertung von Afatinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie ist nachvollziehbar. Allerdings haben sich die Optionen in der systemischen Therapie des NSCLC innerhalb des letzten Jahres so schnell vermehrt, dass die ZVT nicht mehr alle Aspekte der Differenzialtherapie abbildet. Weitere Therapieoptionen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel + Ramucirumab - Erlotinib - Nivolumab - Pembrolizumab <p>Erlotinib ist in dieser Indikation zugelassen. Wenn der Arzt sich für die Therapie mit einem EGFR-TKI entscheidet, hat er heute die Wahl zwischen Erlotinib und Afatinib. Erlotinib ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Afatinib.</p> | <p>zu 1. Neben Afatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Ramucirumab, Vinorelbin und Vinorelbin zugelassen. Zusätzlich ist Carboplatin im Off-Label-Use verordnungsfähig.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.</p> <p>zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:</p> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC <p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 |

Stellungnehmer: DGHO 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) |
|-----------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 • Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 • Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 • Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016 • Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016 • Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016 <p>zu 4. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass bei ausschließlich plattenepithelialer Histologie des NSCLC aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen eine untergeordnete Rolle spielen; diese werden daher bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.</p> <p>Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC⁶¹, UICC⁶²), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlentherapie bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die</p> |

⁶¹ International Association for the Study of Lung Cancer.

⁶² Union for International Cancer Control.

Stellungnehmer: DGHO 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>weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten.</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. Für Patienten, für die nach Beendigung der (platinbasierten) Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür steht auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien Docetaxel zur Verfügung.</p> <p>Der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Plattenepithel-NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet folgendermaßen berücksichtigt:</p> <p>Nach dem derzeitigen Kenntnisstand stellt der Nachweis von aktivierenden EGFR-Mutationen einen validen prädiktiven Faktor für die Anwendung von Erlotinib dar, diese treten jedoch überwiegend bei Adenokarzinomen und nur in Einzelfällen bei Tumoren mit plattenepithelialer Histologie auf. Deshalb ist eine eindeutige medizinische Rationale</p> |

Stellungnehmer: DGHO 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>für den regelhaften Einsatz von Erlotinib beim Plattenepithel-NSCLC nicht gegeben.</p> <p>Hinsichtlich der Expression des EGFR wird davon ausgegangen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Afatinib einen EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus aufweist, wobei die Angaben zur Größe dieser Gruppe in Abhängigkeit vom Cut-off-Wert schwanken.</p> <p>In der TRUST-Studie wurde gezeigt, dass bis zu 19% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom als EGFR-IHC-negativ angesehen werden können (Cut-off-Wert: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen). Bei 12% der untersuchten Patienten konnte mittels IHC kein EGF-Rezeptor nachgewiesen werden. In der SQUIRE-Studie wurde bei 4,9% der untersuchten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge immunhistochemisch kein EGF-Rezeptor nachgewiesen.</p> <p>Hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus stellt die Zulassung in Abschnitt 4.1 der Fachinformation für Erlotinib jedoch fest, dass für Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren (Cut-off-Wert in der Zulassungsstudie BR.21: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen) im Vergleich zu Placebo weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch Erlotinib gezeigt werden konnte und beim Ver-</p> |

Stellungnehmer: DGHO 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>schreiben von Erlotinib Faktoren berücksichtigt werden sollten, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen.</p> <p>Da die Studie LUX-Lung 8 keine Vorgaben hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus enthielt ist davon auszugehen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten mit EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus enthalten war.</p> <p>Zusammengefasst besteht hinsichtlich des EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus keine Schnittmenge zwischen den Zulassungen von Erlotinib und Afatinib.</p> <p>Bei Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen (EGFR-Wildtyp) lässt sich der therapeutische Stellenwert von Erlotinib in der Zweitlinientherapie des NSCLC auf Basis der vorliegenden Evidenz aus systematischen Reviews sowie entsprechender Leitlinien-Empfehlungen nicht eindeutig ableiten, insbesondere im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Docetaxel, die bei plattenepithelialer Histologie als eine Standardtherapie angesehen wird.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine weiter zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbe-</p> |

Stellungnehmer: DGHO 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>sondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> |
| | <p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LUX-Lung 8, eine multizentrische, randomisierte, offene, Phase III-Studie zum Vergleich von Afatinib versus Erlotinib. Zwei Drittel der Patienten (64%) kamen aus Europa. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert []. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.</p> <p>Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Afatinib versus Best Supportive Care liegen nicht vor.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: DGHO 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>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit 7,9 Monaten unter Afatinib versus 6,8 Monaten im Erlotinib-Arm statistisch signifikant verlängert. Der Hazard Ratio liegt bei 0,81.</p> <p>Ein Switching (Crossover) war in dieser Studie nicht vorgesehen. Die Zahl der Patienten mit Folgetherapie ist in den beiden Therapiearmen etwa gleich hoch (47% versus 45%). Leider fehlt im Dossier eine Spezifizierung der Folgetherapien. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass ein größerer Prozentsatz von Patienten nachfolgend mit einem Arzneimittel behandelt wurde, das die Überlebenszeit signifikant verlängert.</p> | <p>Ein weiterer methodischer Kritikpunkt ist, dass in der TAILOR-Studie das primäre Studienziel nach Studienbeginn geändert wurde: Das schränkt die Aussagekraft dieser Studie ein, weil für die berichteten Ergebnisse insgesamt zu wenig Ereignisse vorlagen bzw. weil die berichteten Ergebnisse der Studie nicht durch die Fallzahlplanung gedeckt waren, sodass die Studie statistisch unterpower war. Daher kann aus dem statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung von Docetaxel und Erlotinib beim Gesamtüberleben kein Nachweis einer therapeutischen Gleichwertigkeit von Docetaxel und Erlotinib abgeleitet werden.</p> |
| | <p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde durch Afatinib statistisch signifikant verlängert (Median 0,5 Monate; Hazard Ratio 0,82). Die Remissionsrate war in beiden Armen niedrig.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: DGHO 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>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die Rate von Patienten mit einer Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität war unter Afatinib mit 36% vs 28% signifikant höher als unter Erlotinib. Auch die Rate von Patienten mit Verbesserung des Symptoms Husten lag unter Afatinib signifikant höher. Keine Unterschiede fanden sich bei den Symptomen Luftnot und Schmerz.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| | <p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit jeweils 44% in beiden Armen gleich häufig auf. Auch die Rate der Therapieabbrucher aufgrund von Nebenwirkungen war in den beiden Armen gleich (20% versus 17%).</p> <p>Nebenwirkungen im Grad 3/4 unter Afatinib waren Diarrhoe (10%), Exanthem/Akne (6%), Stomatitis (4%), Fatigue (2%) und Übelkeit (1%). Diarrhoe (69%) und Exanthem/Akne (67%) waren auch die häufigsten aller Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: DGHO 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>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie mit Docetaxel und führt keinen Vergleich gegenüber Erlotinib durch. Den indirekten Vergleich mit Docetaxel über den Brückenkomparator lehnt das IQWiG aus methodischen Gründen ab.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| | <p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge haben sich in den letzten Jahren enorm erweitert. Nivolumab und Pembrolizumab sind bisher die Arzneimittel mit der größten Verbesserung der Überlebenszeit gegenüber dem bisherigen Standard.</p> <p>Gezielte Anti-EGFR-Therapie ist ein wirksames Konzept bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge. Innerhalb der Substanzklasse der TKI ist Afatinib etwas wirksamer als Erlotinib. Die Nebenwirkungsrate ist hoch, mit wenigen Unterschieden zwischen den beiden Substanzen.</p> <p>mangels vergleichender Studien in der Zweitlinientherapie versus Immuntherapie oder versus Docetaxel bleibt die Frage nach der Positionierung der TKI im Therapiealgorithmus offen. Vermutlich ist ihr zukünftiger Platz</p> | <p>Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel nicht belegt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, legt der pU keine Daten vor. Daher ist ein Zusatznutzen von Afatinib für diese Patientengruppe nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: DGHO 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) |
|-----------------|--|---|
| | in der Dritt- oder Viertlinientherapie. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand sollte Afatinib aufgrund der belastenden Nebenwirkungen, vor allem der Diarrhoe, nur in Einzelfällen eingesetzt werden. | |

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August, 2016. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. 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: 2095–2103, 2000. PMID: 10811675
4. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al.: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*:353:123-132, 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa050753
5. Garassino MC, Martelli O, Broggin M et al.: Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:981-988, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70310-3
6. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet* 384:665-673, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X
7. Soria JC, Felip E, Cobo M et al.: Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:897-907, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6
8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373:123-135, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
9. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEY-NOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387:1540-1550, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
10. Necitumumab – Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2016-04-01-D-221, Stellungnahme der DGHO vom 22. Juli 2016. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Necitumumab%20DGHO%20Stellungnahme%2020160722.pdf>

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 08.August 2016 |
| Stellungnahme zu | Afatinib (NSCLC mit Plattenepithelhistologie) |
| Stellungnahme von | <i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</i> |

Verfristet eingereicht.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Am 26.7.2016 veröffentlichte das IQWiG eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Wirkstoff Afatinib beim NSCLC mit dominanter Plattenepithelhistologie.</p> <p>Das IQWiG zieht Schlussfolgerungen im Wesentlichen aus Vergleichen von Teilergebnissen der Lux-Lung 8 Studie (Afatinib versus Erlotinib) mit Teilergebnissen einer Phase II Studie (TAILOR: Docetaxel versus Erlotinib). Letztere Studie wird kontrovers diskutiert, da u.a. der Endpunkt der Studie während der Durchführung der Studie verändert wurde. Des Weiteren werden Studienergebnisse der Lux-Lung 8 Studie neben Subgruppenanalysen einer weiteren Studie (BR21: Erlotinib versus BSC) gestellt, einer Studie, die vor ungefähr 10 Jahren durchgeführt wurde.</p> <p>Ein Vergleich verschiedener Studien halten wir für hoch problematisch und entsprechen nicht dem wissenschaftlichen Standard, da u.a. unterschiedliche Studiendesigns, Heterogenität der Patientenpopulationen sowie nicht identische Therapieprotokolle nicht zwischen den unterschiedlichen Studien balanciert sind. Zudem haben sich die Therapie-standards in den letzten 10 Jahren auch beim Plattenepithelkarzinom der Lunge erheblich verändert.</p> <p>Ein direkter Vergleich zwischen Afatinib und Docetaxel oder BSC ist bisher nicht in klinischen Studien erfolgt.</p> | <p>Zur Nutzenbewertung von Afatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein direkter und ein indirekter Vergleich vorgelegt.</p> <p>Für den direkten Vergleich präsentiert der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie LUX-Lung 8.</p> <p>Es handelt sich dabei um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in der Afatinib direkt mit Erlotinib bei den Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Zweitlinientherapie angezeigt ist, verglichen wird. Die Behandlung erfolgt bis Progress oder Unverträglichkeit. In diese Studie wurden insgesamt 795 Patienten randomisiert, davon 398 in den Afatinib-Arm und 397 in den Erlotinib-Arm.</p> <p>Da der Komparator der Studie LUX-Lung 8 nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, versucht der pharmazeutische Unternehmer eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel anhand der Studien TITAN, DELTA und TAILOR abzuleiten.</p> <p>Die TITAN-Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Erlotinib mit einer Chemotherapie aus Docetaxel oder Pemetrexed bei unselektierten Patienten mit NSCLC in der Zweitlinie. Pemetrexed ist jedoch in Deutschland nicht für die Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zugelassen und darüber hinaus liegen keine separaten Daten zum Vergleich von Erlotinib mit Docetaxel für Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor.</p> <p>Auch aus der DELTA-Studie, die Erlotinib mit Docetaxel bei japanischen</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|
| | <p>Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Zweit- oder Drittlinie vergleicht, liegen keine separaten Daten zu Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor.</p> <p>Die Studien TITAN und DELTA können daher nicht zur Einschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Erlotinib herangezogen werden.</p> <p>Die TAILOR-Studie vergleicht Erlotinib direkt mit Docetaxel bei Patienten mit NSCLC ohne aktivierende EGFR-Mutationen (mit EGFR-Wildtyp) in der Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie. In Bezug auf die TAILOR-Studie gibt es mehrere Kritikpunkte.</p> <p>Einerseits entspricht der undifferenzierte Einsatz von Erlotinib beim NSCLC ohne aktivierende EGFR-Mutationen nicht der Zulassung, da Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren nicht im Anwendungsgebiet eingeschlossen sind. Andererseits wurden in die Studie alle histologischen NSCLC-Typen eingeschlossen, wobei das Adenokarzinom den größten Anteil ausmachte, woraus sich Einschränkungen hinsichtlich der externen Validität ergeben. Ebenso erfolgte eines der beiden verwendeten Dosierungsregimes von Docetaxel nicht zulassungskonform. Ein weiterer methodischer Kritikpunkt ist, dass in der TAILOR-Studie das primäre Studienziel nach Studienbeginn geändert wurde: Das schränkt die Aussagekraft dieser Studie ein, weil für die berichteten Ergebnisse insgesamt zu wenig Ereignisse vorlagen bzw. weil die berichteten Ergebnisse der Studie nicht durch die Fallzahlplanung gedeckt waren, sodass die Studie statistisch unterpower war. Daher kann aus dem statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung von Docetaxel und Erlotinib beim Gesamtüberleben kein Nachweis einer therapeutischen Gleichwertigkeit von Docetaxel und Erlotinib abgeleitet werden.</p> <p>Aufgrund dieser methodischen Kritikpunkte kann die TAILOR-Studie</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|
| | <p>nicht zur Einschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Erlotinib herangezogen werden.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Meta-Analysen der Studien TITAN, DELTA und TAILOR unterscheiden zwar nach Genotyp des Tumors, nicht jedoch nach Histologie und erlauben somit keine schlüssige Bewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt außerdem einen indirekten Vergleich mit den Studien LUX-Lung 8 und TAILOR vor, in denen Erlotinib als Brückenkomparator dient.</p> <p>Die TAILOR-Studie ist jedoch für einen indirekten Vergleich ungeeignet. Es stehen nicht genügend Informationen zum Studiendesign zur Verfügung, um eine ausreichende Ähnlichkeit der beiden Studien für einen indirekten Vergleich zu gewährleisten, eines der verwendeten Dosierungsregime von Docetaxel entspricht nicht der Vorgaben der Fachinformation und für die relevante Patientenpopulation mit Plattenepithelkarzinom sind nur Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben verfügbar.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Afatinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. September 2016
von 10.00 Uhr bis 11.04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Aßmann

Herr Dr. Kaiser

Frau Dr. Peil

Herr Dr. Pfannkuche

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp &Dohme GmbH:**

Herr Dr. Dreher

Frau Dr. Steck

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

Herr Dr. Eberhardt

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Eberhardt

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

Herr Nehls

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zum heutigen mündlichen Anhörungstermin im frühen Nutzenbewertungsverfahren Afatinib, Erweiterung und neues Anwendungsgebiet, heute zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Juli 2016, die in beiden neuen Anwendungsgebieten einen Zusatznutzen als nicht belegt ansieht. Zu dieser Dossierbewertung hat erstens Boehringer Ingelheim als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen; zweitens haben die DGHO und die AIO, drittens MSD und medac und viertens der vfa Stellung genommen.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Es sollte Frau Dr. Peil von Boehringer da sein. – Sie ist da. Herr Dr. Kaiser von Boehringer ist auch da, Herr Pfannkuche ist auch da, ebenso Frau Dr. Aßmann. Herr Dr. Johannes von medac? – Ja. Herr Dr. Dreher von MSD? – Ja. Frau Dr. Steck, ebenfalls von MSD? – Sie ist auch da. Herr Dr. Eberhardt von der AIO? – Ja. Herr Professor Wörmann hat sich abgemeldet. Herr Dr. Rasch und Herr Nehls vom vfa sind beide da. Damit müssten alle aufgerufen sein; es dürfte keiner mehr hinten sitzen, der nicht benannt wurde.

Ich würde vorschlagen, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zu einer Einführung geben, nachdem ich darauf hingewiesen habe – aber das kennen Sie ja alle -, dass wir Wortprotokoll führen und dass wir deshalb bitte entsprechend das Mikrofon benutzen und jeweils Namen, Institution oder entsendendes Unternehmen nennen.

Meines Erachtens haben wir einen Punkt, den wir diskutieren sollten und diskutieren müssen, nämlich die Frage, inwieweit Erlotinib im Vergleich zur vorliegenden festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel nach der verfügbaren Evidenz als eine Standardtherapie bezeichnet werden kann, vor allem vor dem Hintergrund der besonderen Merkmale des vorliegenden Anwendungsgebietes von Afatinib, das insbesondere nicht auf aktivierende EGFR-Mutationen abstellt, eine Fragestellung, die in verschiedenen Stellungnahmen ebenfalls angesprochen worden ist. Das ist allerdings sicherlich nicht der einzige Punkt. Es geht natürlich auch um die Frage, ob und inwieweit die Evidenz, die vorgelegt worden ist, für die Bewertung hier herangezogen werden kann oder nicht.

Ich nehme an, Herr Pfannkuche, Sie machen das. Dann würde ich Ihnen zunächst einmal das Wort zur Einleitung und zur einleitenden Stellungnahme übergeben. – Bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Lassen Sie mich heute einmal mit folgender Frage beginnen: Nach welchen Kriterien entscheidet sich ein Arzt für eine Therapie? Ich denke, es sind die Wirksamkeit, die Sicherheit, die Wirtschaftlichkeit, aber sicherlich sind es auch die positiven Erfahrungen in der Anwendung. Für NSCLC-Patienten mit einer Deletion-19-Mutation erfüllt Afatinib diese Kriterien; denn für diese Patientengruppe wurde in zwei Verfahren der frühen Nutzenbewertung zunächst ein beträchtlicher, später dann ein erheblicher Zusatznutzen vergeben.

Wenn wir uns die Erfahrungen der letzten drei Jahre anschauen, während derer Afatinib im Markt ist, dann sehen wir, dass Afatinib sich als Therapiestandard für Patienten in der Erstli-

nie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms mit EGFR-Mutationen etabliert hat. Von den Ärzten bekommen wir zurückgespielt, dass in dieser Zeit viele Patienten erfolgreich mit Afatinib behandelt werden konnten. Dies sind Tatsachen, auf die wir sehr stolz sind. Diese Tatsachen haben uns darin bestärkt, Afatinib beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Lunge nach Versagen einer Erstlinienchemotherapie zu entwickeln; wir sehen es dort auch als wertvolle Therapieoption an. Die histologische Differenzierung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms in Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinom spreche ich heute auch deshalb hier so explizit an, da dies für die Therapie sehr wichtig ist, weil histologische Subtypen unterschiedlich auf Therapien ansprechen.

Bevor ich jetzt auf die aus unserer Sicht für das heutige Verfahren wichtigsten Punkte eingehe, möchte ich Ihnen noch kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die mich begleiten: Wir haben Frau Dr. Peil dabei, Mathematikerin und von statistischer Seite aus verantwortlich für das Frühbewertungsdossier. Herr Kaiser ist Pharmakologe bei uns im Haus und Leiter Medical Affairs Onkologie in Deutschland. Frau Aßmann ist Gesundheitswissenschaftlerin und war federführend für das Frühbewertungsdossier verantwortlich.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Afatinib in der vorliegenden Indikation wurde in einem direkten Vergleich mit dem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib untersucht. Grundlage ist die Phase-III-Studie LUX-Lung 8, die auch Grundlage für die Zulassungserweiterung war. Die LUX-Lung 8-Studie ist die größte bisher durchgeführte Zweitlinienstudie in dieser Indikation, und es ist sicherlich auch eine Besonderheit, dass sie einen Erstgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor mit einem Zweitgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor direkt vergleicht.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie waren nur Erlotinib und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Die neueren Therapien Nivolumab, Pembrolizumab oder auch Ramucirumab waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht zugelassen. Die in der Studie gewählte Vergleichstherapie Erlotinib stellte zu diesem Zeitpunkt einen allgemein anerkannten Standard im Anwendungsgebiet dar. Dies wurde uns auch von den entsprechenden Länderbehörden bei der Vorlage der Studie zustimmend so bestätigt. Erlotinib erfüllt zudem die in der Verfahrensordnung des G-BA genannten Kriterien hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sodass aus unserer Sicht die LUX-Lung 8-Studie auch zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Frau Dr. Aßmann wird hierauf gleich noch detaillierter eingehen.

Mit einer 19-prozentigen Risikoreduktion für Patienten zu versterben wurde in der LUX-Lung 8-Studie auch erstmals ein relevanter Fortschritt im Vergleich zu einer aktiven Substanz derselben Wirkstoffklasse erreicht, und dies zusammen mit einer Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen. Herr Dr. Kaiser wird auf die Ergebnisse der LUX-Lung 8-Studie im Einzelnen gleich noch weiter eingehen.

Neben den in der Studie gezeigten patientenrelevanten Effekten wird aus unserer Sicht heute auch wichtig zu diskutieren sein, wie mit Wirkstoffen umgegangen wird, in deren Indikationsgebiet sich der aktuelle therapeutische Standard sehr schnell wandelt. Im Vergleich zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie hat sich im konkreten Fall einiges verändert. Wir haben eben die neuen Therapieoptionen Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab, und dadurch hat sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse weiterentwickelt.

Zusammenfassend sind aus unserer Sicht für das Verfahren als Ganzes die folgenden drei Punkte sehr relevant. Der erste Punkt ist, dass sowohl Erlotinib als auch Docetaxel gleich-

ermaßen die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib erfüllen. Der zweite Punkt ist: Die Ergebnisse der LUX-Lung 8-Studie zeigen für Afatinib einen patientenrelevanten Zusatznutzen und sind auch für die Versorgung relevant. Der dritte Punkt ist uns ebenfalls sehr wichtig: Die im Dossier dargelegte Berechnung der Patientenzahlen stellt eine valide Abschätzung der Zielpopulation dar.

Wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender, würde ich jetzt gerne kurz an meine beiden Kollegen übergeben, die weitere Details zu der Diskussion beisteuern würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann fangen wir mit Frau Dr. Aßmann an. – Bitte schön.

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Sehr geehrtes Plenum! Lassen Sie mich kurz begründen, warum wir auch Erlotinib für eine zweckmäßige Vergleichstherapie halten.

Die zVT ist regelhaft nach den Maßstäben zu bestimmen, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Operationalisiert wird dies über verschiedene Kriterien in der G-BA-Verfahrensordnung. Zunächst geht um die Zulassung eines Arzneimittels. Erlotinib ist im neunten Indikationsgebiet von Afatinib zugelassen, bestätigt durch den G-BA in der Evidenzrecherche zur zVT zum bereits abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet.

Des Weiteren soll der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse, basierend auf klinischen Studien und Leitlinien, berücksichtigt werden. Dabei ist essenziell, auf das neue Anwendungsgebiet von Afatinib zu schauen. Es handelt sich hierbei um Patienten, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt wurden und die ein Plattenepithelkarzinom der Lunge haben. Basierend auf den Daten der Studie BR.21 zu eben jenen Patienten wurde Erlotinib in zahlreiche nationale und internationale Leitlinien aufgenommen.

Zusätzlich soll bei der Bestimmung der zVT die Bewertung vorhandener Arzneimittel berücksichtigt werden, ebenso die praktische Anwendung. Erlotinib wurde bereits im Jahr 2005 in Deutschland eingeführt. Demzufolge liegt eine G-BA-Bewertung nicht vor. Jedoch liegen uns Marktdaten vor, die zeigen, dass seit der Zulassung von Erlotinib sich die Therapie mit Erlotinib etabliert hat, was sich wiederum, wie ich erwähnt habe, in den Leitlinien widerspiegelt.

Zusammenfassend erfüllt Erlotinib aus unserer Sicht die gesetzlich definierten Kriterien als zVT. Aus diesem Grund können auch die Daten aus der LUX-Lung 8-Studie in diesem Verfahren bewertet werden. Bezüglich weiterer Details dieser Studie würde ich jetzt gern, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender, an meinen Kollegen Dr. Rolf Kaiser weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Frau Dr. Aßmann. – Herr Dr. Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Einen schönen guten Morgen erst einmal für Sie, Herr Professor Hecken und die Mitglieder des Bundesausschusses! Ich würde Ihnen gern in den nächsten vier bis fünf Minuten ganz grob die Studiendaten der LUX Lung 8-Studie vorstellen. – Wie Sie wissen, ist Afatinib für die Therapie von Lungenkrebspatienten mit aktivierenden Mutationen zugelassen. In derjenigen Indikation, über die wir uns heute unterhalten, geht es nicht um die aktivierenden Mutationen. Sie spielen beim Plattenepithelkarzinom der

Lunge eine völlig untergeordnete Rolle. Die Häufigkeit dieser aktivierenden Mutation liegt beim Plattenepithelkarzinom bei 3 bis 5 Prozent.

Afatinib ist, wie Sie wissen, ein irreversibler Inhibitor des EGFR 1- oder ErbB1-Rezeptors. Es blockiert aber genauso den ErbB2, ErbB3, ErbB4, ist also ein Gesamt-ErbB-Familienblocker. Ich gehe nachher noch einmal darauf ein, warum das bei den Plattenepithelkarzinomen von Bedeutung sein könnte. Daher unterscheidet sich Afatinib hinsichtlich des Wirkmechanismus von Erlotinib, und das war der Hintergrund, warum wir diese Studie im direkten Vergleich durchgeführt haben.

Die Plattenepithelkarzinompatienten stellen 20 bis 30 Prozent der NSCLC-Population dar, und selbst nach der Einführung von Docetaxel und Erlotinib vor ungefähr zehn Jahren haben sich kaum therapeutische Verbesserungen für die Patienten ergeben. Selbst die gerade kürzlich eingeführten Immuntherapeutika wie Nivolumab oder Pembrolizumab führen bei diesen Patienten zu einem Gesamtüberleben im Median von acht bis neun Monaten und zu Einjahresüberlebensraten, die im Bereich von 43 Prozent liegen. Das sollte man berücksichtigen, wenn wir über den Wert dieser Studie in diesem Zusammenhang sprechen.

Warum haben wir jetzt diese Studie eigentlich durchgeführt, was war die Rationale? Dafür gibt es vier Hauptgründe: Wir wissen, dass sich die Genetik und die Pathophysiologie des Plattenepithelkarzinoms deutlich von denjenigen des Adenokarzinoms unterscheiden. Wir wissen, wissenschaftlich gesehen, viel mehr über die Pathophysiologie des Adenokarzinoms als über diejenige des Plattenepithelkarzinoms. Wir wissen auch, dass die ErbB-Rezeptorfamilie genetisch verändert ist; wir wissen, dass dort Mutationen, Amplifikationen, Genkopieveränderungen vorliegen, dass Einzelmutationen vorliegen können. Das gesamte Spektrum der genetischen Veränderungen finden wir auch in der ErbB-Rezeptorfamilie. Aus den wissenschaftlichen Untersuchungen wissen wir ebenfalls, dass die ErbB-Rezeptorsignaltransduktion einen wichtigen Teil in der Pathophysiologie dieser Erkrankung darstellt, und Afatinib ist nun ein Inhibitor der gesamten breiten ErbB-Rezeptorfamilie.

Wirkt denn das Prinzip der EGFR-Inhibition überhaupt bei Plattenepithelkarzinompatienten? Die Antwort auf diese Frage lautet Ja. Das wissen wir aus der BR.21-Studie, der Zulassungsstudie von Erlotinib gegen Placebo, wo Plattenepithelkarzinompatienten einen großen, deutlichen Überlebensvorteil zeigten, der dann auch zur Registrierung von Erlotinib für die Therapie in der Zweitlinie zu der damaligen Zeit geführt hat.

Letzter Punkt: Aus den Xenograftuntersuchungen im Plattenepithelkarzinom-Modell haben wir etwas beobachtet, das man selten beobachtet. Wir haben nicht nur Tumorstase unter der Therapie mit Afatinib beobachtet, sondern Tumorregression, apoptotische Prozesse, die induziert worden sind. Das war eine Kaskade der Idee, warum wir da hineingegangen sind; die andere waren klinische Daten aus unserer gesamten Projektdatenbank von Plattenepithelkarzinompatienten, die uns Hinweise darauf gaben, dass Afatinib bei diesen Patienten auch wirkt.

Zur Studie: Die Studie war eine zweiarmige, eins zu eins randomisierte Studie, offen durchgeführt, die Afatinib gegen Erlotinib im direkten Vergleich verglichen hat, eine Untersuchung, die viele pharmazeutische Unternehmer normalerweise eigentlich vermeiden. Wir haben das angenommen und haben zwei Substanzen aus der ähnlichen Substanzklasse direkt miteinander verglichen. Alle Patienten waren Plattenepithelkarzinompatienten, alle Patienten hatten einen Progress nach oder unter platinhaltiger Erstlinienchemotherapie zu haben, bevor sie in die Studie eingeschlossen worden waren.

Die Studie wurde an 195 Zentren weltweit in 23 Ländern durchgeführt. 115 Ethikkommissionen und Behörden weltweit haben das Protokoll gereviewt, gesichtet, angeguckt. In keinem einzigen dieser Verfahren ist der Vergleichsarm hinterfragt worden.

Nun zu den Ergebnissen der Studie: Primärer Endpunkt war unabhängig gereviewtes progressionsfreies Überleben, sekundärer Endpunkt, Schlüsselpunkt war Gesamtüberleben. Patienten, die mit Afatinib therapiert worden waren, hatten in dem direkten Vergleich gegen Erlotinib eine 19-prozentige Reduktion des Risikos zu versterben. Das mediane Gesamtüberleben wurde von 6,8 auf 7,9 Monate erhöht, die Einjahresüberlebensrate stieg auf 36,5 Prozent, und die Zweijahresüberlebensrate lag bei 22 Prozent. -Ich habe diese Zahlen genannt, damit Sie sie vielleicht später auch im Kontext der Immuntherapien einordnen können.

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie auch unter Afatinib signifikant verändert, mit einer 19-prozentigen Reduktion des Risikos, einen Progress zu erleiden oder zu versterben, und einem kleinen Effekt bezüglich der medianen Verbesserung im progressionsfreien Überleben von 1,9 auf 2,6 Monate.

In Linie mit den Beobachtungen für das progressionsfreie Überleben war die Erkrankungskontrollrate deutlich erhöht, von 39 auf 50,5 Prozent, und numerisch war die Responstrate zwar niedrig, nicht signifikant unterschiedlich, aber verdoppelt von 3 auf 6 Prozent. Allein schon an den Daten der Responstrate sehen Sie, dass wir hier im Vergleich zu den Adenokarzinomen, bei denen wir von Responstraten von 50, 60, manchmal sogar 70 Prozent sprechen, in einer anderen Indikation sind.

Die Nebenwirkungen der Substanz waren letztlich die Nebenwirkungen, die wir aus der gesamten Projektdatenbank von Afatinib kennen. Es gab keinerlei neue Signale bezüglich der Toxizität der Substanz. Auf der Grundlage der Effektivitätsdaten und der Nebenwirkungsdaten schlussfolgerten die Behörden weltweit ein positives Nutzen-Risiko-Profil und ließen Afatinib nun für die Therapie von Plattenepithelkarzinompatienten zu.

In conclusio: Afatinib hat in einem direkten Vergleich mit Erlotinib das Gesamtüberleben der Patienten hier verbessert, mit einem handhabbaren, tolerablen Nebenwirkungsprofil, das wir letztlich auch aus der Zulassung für die aktivierenden Mutationen kennen.

Erlauben Sie mir einen letzten Satz, Herr Professor Hecken; er bezieht sich auf die gesamte Therapiewelt, die wir momentan haben. Es ist hervorragend, dass wir jetzt nach zehn Jahren endlich eine breitere Möglichkeit der Therapien haben: Die Zulassung von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel und die Immuntherapeutika wie Pembrolizumab oder eben auch Nivolumab, all das gibt unseren klinischen Kollegen jetzt ein breites Wirkspektrum unterschiedlicher Substanzen in die Hand, mit der wir hoffentlich besser und auch individualisierter therapieren können, wenn wir zukünftig mehr über die Genetik des Plattenepithelkarzinoms verstanden haben werden. Aber eine Sache unterscheidet Afatinib von all den anderen Substanzen und Erlotinib: Es ist die einzige orale Substanz neben Erlotinib, die in dieser palliativen Situation eben auch eingesetzt werden kann. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kaiser. Damit ist die Einleitung beendet. – Frau Dr. Müller, Sie hatten sich gemeldet, um eine Frage zu stellen.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Ausführungen, Herr Dr. Kaiser. Ich habe eine Frage. Sie haben ja eben sehr anschaulich erläutert, wie aufgrund der Pharmakodynamik von Afati-

nib das möglicherweise so wirkt, wie es zugelassen ist, unabhängig von einer EGFR-Mutation, die ja beim Plattenepithelkarzinom eben eine sehr untergeordnete Rolle spielt.

Jetzt ist meine Frage: Es gibt ja nicht nur die Frage einer EGFR-Mutation, sondern wenn Patienten mit Plattenepithelkarzinom nicht EGFR-mutiert sind, dann guckt man ja auch nach der Expression, und das haben Sie in der Studie bei relativ wenigen Patienten, nur bei einem kleinen Teil, untersucht. Wenn Sie darauf vielleicht noch einmal eingehen würden, zumal Sie ja auch auf die Leitlinien abgehoben haben und dort durchaus für das Plattenepithelkarzinom differenziert wird, zwar nicht in der Zulassung – das stimmt –, aber in den Leitlinien eben doch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Sehr gerne nehme ich die Frage auf. Ich möchte eine Sache vorwegschicken. Wenn Sie sich die gesamte wissenschaftliche Studienlage bezüglich der Immunhistochemie und der EGFR-Expression angucken, dann sind sieben pivotale Studien durchgeführt worden, die dies genau angesehen haben. Aber nur in zwei Studien – das waren die FLEX-Studie in der Erstlinie und die Eisai-Studie bei refraktären Patienten in der Zweitlinie und der Drittlinie – ist eine Korrelation in Bezug auf einen signifikanten Interaktions-p-Wert, also das, was die Immunhistochemie anging, festgestellt worden. In fünf anderen Studien konnte das nicht gezeigt werden. – Das ist die erste Bemerkung.

Die zweite Bemerkung lautet: Sie sprechen von und spielen auch auf die immunhistochemische Expression im Label von Erlotinib an. Wenn Sie sich die Analyse in der BR.21-Studie angucken, dann ist das dort gezeigt worden. Aber in dem gleichen Patientenkollektiv wurde in dieser Studie gezeigt – hier sprechen wir von einem Adenokarzinom –, dass die Mutationen keinen Einfluss auf das therapeutische Ansprechen haben. Wir wissen heute, dass dies aber der Fall ist. Damit will ich Folgendes sagen: Hinsichtlich des Patientenkollektivs, an dem diese Untersuchungen durchgeführt worden sind, liegt der Verdacht nahe, dass unterschiedliche Schlussfolgerung gezogen wurden, die wir heutzutage eigentlich so nicht mehr sehen.

Nun haben wir die Untersuchungen auch bei uns an den Proben von 60 Patienten durchgeführt, und wir haben dort letztlich keinen Effekt gesehen. Die Patienten, die immunhistochemisch positiv wie negativ sind, profitierten von der Therapie, von Afatinib, wiederum ein Baustein, der in die Richtung all der anderen Studien geht, dass dies wahrscheinlich nicht der Grund ist.

Jetzt noch mein letzter Punkt dazu, und dann habe ich Ihre Frage hoffentlich ausreichend beantwortet: Wir sprechen in diesem Zusammenhang nur von einem Teil, der EGFR-Expression. Aber die Aktivität von Afatinib wirkt über die gesamte pan-ErbB-Rezeptoraktivität, und wir sehen einen therapeutischen Fortschritt. Dieser therapeutische Fortschritt muss aus der breiten Aktivität kommen.

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

Frau Dr. Müller: Nachfrage oder ergänzend vielleicht: Es wäre natürlich schön gewesen, wenn man dies, wenn man die Studie und eine ausreichende Patientenzahl schon hat, dann hier auch hätte zeigen können. Ich weiß nicht, ob Sie 60 Patienten da als ausreichend betrachten.

Vielleicht könnten Sie, weil sich das IQWiG ja auch damit beschäftigt hat, noch etwas zur TAILOR-Studie und dazu sagen, wie Sie das sehen, auch bezüglich der Histologie. Da wurden ja direkt Docetaxel, auf dem wir als zVT bestanden haben, und Erlotinib verglichen. Vielleicht können Sie sich dazu auch noch äußern, oder vielleicht möchten auch die Fachgesellschaften, möchte Herr Dr. Eberhardt zu dieser Fragestellung noch etwas sagen. Das wäre vielleicht ergänzend auch noch schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe eine Wortmeldung von Frau Dr. Peil, und dann würde ich Herrn Dr. Eberhardt bitten, zur zVT zu antworten. – Frau Dr. Peil, bitte.

Frau Dr. Peil (Boehringer): Ich möchte noch einmal ergänzend auf die IHC-Analysen in der LUX-Lung 8-Studie eingehen. Sie haben gerade von den 60 Patienten gesprochen; das waren Patienten aus China, die wir dort untersucht haben. Wir haben ergänzend in der Studie noch einmal 288 Patienten aus den anderen Ländern immunhistochemisch untersucht, und auch da sehen wir in beiden Subgruppen, also sowohl bei den IHC-negativen als auch bei den IHC-positiven, einen Trend zugunsten von Afatinib, nicht signifikant, aber dafür ist es auch nicht gepowert. Es ist auch keine Interaktion erkennbar, sodass ich davon ausgehe, dass man den Gesamteffekt auch für diese beiden Subgruppen sehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Dr. Heckemann?

Herr Dr. Heckemann: Keine Nachfrage, sondern eine ganz andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Dann würde ich zunächst einmal Herrn Eberhardt zur zVT das Wort geben und dann Sie aufrufen.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO, AIO): Ich würde ganz kurz vielleicht noch einmal die klinische Versorgungsrealität für Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinie darstellen. Wir haben ja eigentlich auch in den letzten Anhörungen gelernt, dass wir zunehmend zwischen Adenokarzinomen oder Nicht-Plattenepithelkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen unterscheiden. Wir haben gelernt, dass bei Adenokarzinomen die molekular gezielte Therapie eine ganz tolle Sache ist, es aber leider, so muss man sagen, für Plattenepithelkarzinome etwas molekular Gezieltes momentan noch nicht richtig gibt, und auch die Immuntherapie ist letztlich, wenn man ganz ehrlich ist, nicht richtig molekular gezielt.

Die Versorgungssituation ist, dass bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen eigentlich in Deutschland keine Mutationsanalyse gemacht wird, auch wenn wir in den Fachgesellschaften durchzusetzen versuchen, dass zumindest Patienten, die eben Nichtraucher oder Wenigraucher sind, bei denen es also klare klinische Hinweise gibt, dass bei ihnen möglicherweise doch eine EGFR-Mutation vorliegt, identifiziert werden. Leider ist das aber eben nicht die Realität.

Wenn Sie die Realität sehen, einen Patienten, der zu Ihnen in die Praxis zur Zweitliniensituation kommt, so wird er nicht noch einmal extra auf molekulare Analyse geprüft; der Mann oder die Frau ist in einem relativ schlechten Allgemeinzustand, da muss man eine Entscheidung treffen. Nun gibt es diese Merkwürdigkeit, dass tatsächlich mit dem Erlotinib oder mit – ich sage es jetzt einmal etwas weiter gefasst – EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Zweitlinie eine Wirksamkeit erzielt worden ist, und das ist auch, wie schon angekündigt oder angedeutet, in der BR.21-Studie gesehen worden. Es ist aber auch in einer ganz großen Studie mit dem Gefitinib gesehen worden, wobei das Gefitinib versus Docetaxel in der Zweitlinie

getestet worden ist, in der auch praktisch eine absolut vergleichbare Wirkung gezeigt werden konnte. Also, die EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren wirken, wir wissen nicht genau, warum. Möglicherweise gibt es eben andere Rezeptoren; diese Medikamente sind tatsächlich nicht so molekular gezielt, wie wir das annehmen. Aber sie wirken eben.

Dann ist eben die Situation, dass es Patienten gibt, denen man in der Zweitlinie klar das zugelassene Docetaxel gibt. Aber in der klinischen Versorgungsrealität, gerade auch in der Praxis oder in der Ambulanz, gibt es auch Patienten, die zum Beispiel nicht unbedingt die engere Anbindung wollen, die vielleicht dann eher doch eine orale Therapie mögen, für eine gewisse Zeit, wenn beispielsweise ein Urlaub geplant ist usw. Das ist eine Selektion, die man dann als Therapeut macht. Es gibt auch Patienten – darüber haben wir gerade bei den letzten Anhörungen diskutiert –, bei denen man mit dem Docetaxel vorsichtig ist, weil einfach die Leukopenie, die Neutropenie und somit die Infektneigung relativ hoch ist, sodass es, wenn es Alternativen gibt, durchaus das Erlotinib als Vergleichstherapie in der Realität eingesetzt wird, sagen wir einmal, in der Praxis und in den Ambulanzen. – Dies ein wenig zur Versorgungsrealität.

Nun gibt es unterschiedliche Studien; Sie haben die TAILOR-Studie angesprochen. Es gibt aber auch die INTEREST-Studie, es gibt die BR.21-Studie. Die TAILOR-Studie ist nicht ganz unumstritten, auch in wissenschaftlichen Fachgremien. Letztlich muss man sagen: Es ist so, dass die EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren eine Wirksamkeit haben. Vielleicht – das kann man als Kritikpunkt sagen – wäre das Ganze möglicherweise ein bisschen besser aufgeklärt, wenn wir mehr Daten auch zu den EGFR-Mutationen in diesen Patienten hätten. Das wäre sicherlich richtig. Aber auch die BR.21-Studie hat gezeigt, dass es da doch auch Überschneidungen gibt, dass auch Patienten, die keine Mutation haben, dann mit einem Mal doch auf ein solches Medikament ansprechen. – Also, dies nur zur Versorgungsrealität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Nachfrage dazu? – Frau Dr. Müller, dann Herr Dr. Heckemann.

Frau Dr. Müller: Ich darf da noch einmal zusammenfassen. Sie sagen praktisch, beim Plattenepithelkarzinom spielt die Frage, ob ein Patient eine EGFR-Mutation oder auch eventuell eine EGFR-Expression hat, derzeit nicht die Rolle wie beim Adenokarzinom. Das wäre ja auch das, was sich in der TAILOR-Studie insgesamt gezeigt hat, auch wenn Sie sie jetzt kritisch sehen, dass Docetaxel dort Afatinib beim Wildtyp EGFR überlegen war, dass aber, wenn man es sich sozusagen getrennt nach Histologie anguckt, beim Adenokarzinom der Nachteil zu sehen ist, aber beim Plattenepithelkarzinom nicht. Das würde sozusagen Ihrer klinischen Erfahrung entsprechen,

(Herr Dr. Eberhardt: Ja!)

auch bei Kritik? – Okay, vielen Dank noch einmal für die Bestätigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu, Frau Wenzel-Seifert, oder neues Thema? – Herr Heckemann, dann stellen wir Sie noch einmal zurück. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, auch noch einmal eine Verständnisfrage: Welchen EGFR weisen Sie immunhistochemisch nach, und für welche EGFRs – ich meine, das ist ja eine große Familie – ist eine Wirksamkeit von Afatinib gezeigt, präklinisch? Ich meine jetzt nicht klinisch, sondern präklinisch, also in Zellkulturen oder Ähnlichem. Das kann man ja relativ gut nachweisen.

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

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Ich muss meine Antwort in zwei oder vielleicht sogar in drei Teile unterteilen. Ich fange jetzt einmal mit dem ersten Teil an.

Klar ist, dass Afatinib hochwirksam ist bei Patienten in allen Tumorvarianten, wenn wir über Präklinik sprechen, wo es um aktivierende Mutationen geht. Da sehen wir das, was wir später auch in der Klinik sehen: hohe Aktivität und Effektivität. Wir sehen auch in den Xenograft-Modellen, wenn wir Untersuchungen an Plattenepithelkarzinompatientenmaterial durchgeführt haben, dass wir bei vier von neun dieser Xenograft-Modelle, wie ich vorhin sagte, Tumorverkleinerungen mit Apoptose gesehen haben, was man eigentlich in diesen Modellen nicht so sehr sieht, normalerweise sieht, wenn man andere Moleküle auch vergleicht.

Wir haben dann anhand des Tumormaterials aus diesen Xenograft-Modellen alle Untersuchungen durchgeführt, von der Messenger-RNA-Expressionsuntersuchung über die Mutationsuche bezüglich aller verschiedenen ErbB-Rezeptorvarianten, konnten allerdings anhand der Xenograft-Modelle keinen prädiktiven Faktor feststellen, weder bestimmte genetische Varianten noch Messenger-RNA und Expressionen, die hier eine Korrelation zwischen therapeutischem Effekt und Expression, zum Beispiel auf Messenger-RNA-Ebene oder Mutationsebene, gezeigt haben. Das ist die Realität, basierend auf vier von neun Xenograft-Modellen.

Wir haben – dies möchte ich in diesem Zusammenhang gleich anführen – das größte bisher durchgeführte Biomarkersuchprogramm bei den Plattenepithelien jetzt an 232 Proben aus dieser Studie durchgeführt – diese Daten werden bald auf einem Kongress publiziert werden – und haben dabei 300 Kandidatengene untersucht. Dazu zählte die gesamte ErbB-Rezeptorfamilie, alles, was wir an Amplifikationen kennen, an Mutationen kennen, an Deletionsvarianten kennen, an verschiedensten Varianten, wo präklinisch gezeigt worden ist, dass es einen Einfluss auf die Signaltransduktion hat. Rein auf der Sequenzebene – „next generation sequencing“ nennt man das neudeutsch – durchgeführt, konnten wir leider keinen Zusammenhang zwischen Mutationsspektren der anderen Rezeptoren – ErbB2, ErbB3, ErbB4 – und der Aktivität finden.

Nun, heißt das, dass das letztlich alles ohne Bedeutung ist? Unser jetziger Zwischenstand ist: Das können wir nicht abschließend sagen, weil wir natürlich die Liganden nicht untersucht haben, weil wir hier die Expressionsebene nicht untersucht haben, sondern letztlich die molekularen Veränderungen auf genetischer Ebene untersucht haben, und diese Untersuchungen kommen noch. Das heißt, was wir beobachten, ist ein klarer Überlebensvorteil. Wir sehen, dass er stärker ist als für einen EGFR-Inhibitor, der über die ErbB1-Achse wirkt. Aber wir können es leider zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht genetisch völlig erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. –Frau Dr. Grell, auch dazu? – Dann Sie noch, und dann kommt Herr Heckemann mit dem anderen Themenkomplex.

Frau Dr. Grell: Ich wollte jetzt noch einmal auf die klinischen Daten zur Vergleichstherapie zurückkommen, weil das ja der Ausgangspunkt der Diskussion hier war. Die EMA diskutiert ja auch, dass eigentlich Docetaxel, was der Bundesausschuss auch gesetzt hatte, die typische Referenztherapie ist. Ein Problem ist sicherlich, dass die IUNO-Studie jedenfalls meines Wissens bisher nicht publiziert ist, die Früh gegen Spät Erlotinib untersucht hat und hier zu einem negativen Ergebnis kam und die, wie die EMA schreibt, einen gewissen Zweifel an

der Wirksamkeit von Erlotinib hervorruft. Im Licht dieser Daten, die zum Teil über den EPAR von Erlotinib abgreifbar waren, würde ich Sie bitten, dann noch einmal dazu Stellung zu nehmen, warum vielleicht Docetaxel nicht doch die richtige Vergleichstherapie wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Herr Professor Hecken, noch bevor ich mich gemeldet hatte, wurde mir die Frage zugewiesen. Das ist im Prinzip wie die H_0 -Hypothese. Ich soll jetzt widerlegen, warum Docetaxel – –

Also: Im EPAR-Bericht der europäischen Behörde wird die IUNO-Studie diskutiert, und vielleicht kann die Fachgesellschaft hierzu einen Kommentar in diese Richtung geben. In der IUNO-Studie wurde ja frühe Erhaltung versus späte Erhaltung getestet, weil man diese Frage letztlich einmal beantworten wollte. Da ist herausgefunden worden, dass es letztlich keinen Unterschied macht, ob ich bei spätem Progress also quasi normale Zweitlinientherapie gebe oder ob ich die Früherhaltung mit Erlotinib mache. Das ist eigentlich die Hauptschlussfolgerung daraus.

Der Rapporteur im EPAR-Bericht beschreibt das, was Sie gerade zitiert haben, kommt aber am Ende auch zu der Konklusion, dass Erlotinib eine durchaus akzeptierte Vergleichstherapie für diese Studie ist. Wir sollten auch nicht vergessen, dass wir von der europäischen Behörde ja auch zugelassen worden sind, mit dieser Studie, aufgrund dieses Vergleiches.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Dr. Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO, AIO): Nur eine ganz kurze Ergänzung: Frau Grell, ich glaube, es ist sehr schwierig, die Erhaltungstherapie, was ein sehr komplexes Thema ist, in diesem Zusammenhang zu diskutieren; denn wir reden über Plattenepithelkarzinome. Auch gerade frühe versus späte Erhaltung ist ein Thema, das alleine abendfüllend wäre. Ich glaube, die Erhaltungstherapie hat auch biologisch ganz andere Hintergründe. Ich glaube, es ist schwierig, das hier hineinzudiskutieren, und ich glaube, das hat die EMA dann auch so gesehen und deshalb anders entschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Frau Dr. Aßmann.

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Danke. – Vielleicht noch in Ergänzung zu Herrn Eberhardt: Wie gesagt, die IUNO-Studie in der Maintenance-Therapie, das, was ich eingangs sagte, ist wirklich, dass wir uns auf das Anwendungsgebiet von Afatinib konzentrieren wollen. Das ist das Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinie, und wenn wir – darauf zielte auch Ihre Frage ab, Frau Grell – es uns noch einmal anschauen, so sehen wir auch Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie, ebenso wie Erlotinib, weil wir bei beiden Substanzen sehen, dass die Kriterien, die der G-BA in seiner Verfahrensordnung niedergeschrieben hat, von beiden Substanzen erfüllt werden. Ich denke, das ist wirklich auch in den Leitlinien zu sehen, dass bei all denen, die nach dieser Histologie differenzieren – das ist die Leitlinie der DGHO, AHS; NCCN hat das gemacht, auch die kanadische Leitlinie –, beide Substanzen empfohlen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Heckemann, dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Heckemann: Ich bin ganz froh, dass es sich von dieser genetischen Diskussion, bei der ich ja nun gar nicht mitreden kann, jetzt einmal ein Stück entfernt. Aber es schließt sich ein bisschen meine Frage an; eigentlich sind es zwei Fragen. Die erste ist sicherlich für die allermeisten ganz einfach beantwortbar: Was hat man vor Docetaxel an dieser Stelle gegeben, in dieser Situation? Gab es da gar nichts, oder was hat man genommen?

Meine zweite Frage ist: Wir haben hier 6,8 gegen 7,9 Monate. Es sind Patienten, für die Chemotherapie infrage kommt. Es gibt ja nun aber immer Patienten, die sich bewusst gegen eine Chemotherapie entscheiden. Jetzt wäre für mich die Frage: Gibt es da irgendwo Daten oder zumindest Vermutungen bzw. Annahmen, was dort das Überleben wäre, wie lange das Überleben ohne eine Chemotherapie wäre? Das würde für mich einfach interessant sein, einfach, um das einzuordnen.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO, AIO): Ich will nur kurz ergänzen. Was gab es vor Docetaxel? Die Taxane waren die ersten Medikamente, die nach cisplatinhaltiger Kombinationschemotherapie Remissionen erzeugten, und zwar wirklich nachweisbar und auch reproduzierbar. Letztlich, so muss man sagen, gab es zu diesem Zeitpunkt als Medikamente nur Winkler-Alkaloide, das orale Etoposid wurde eingesetzt, man hat Mitomycin eingesetzt. Beim Plattenepithelkarzinom hat man das damals auch gemacht; das haben wir durchaus in Einzelfällen gemacht. Aber letztlich ist das Ganze unter „best supportive care“ subsumiert worden. Das heißt, zu diesem Zeitpunkt – die Zulassungsstudie von Docetaxel wurde im Jahr 2000 von Frances Shepherd publiziert – war das die erste Substanz, die tatsächlich einen signifikanten Überlebensbenefit zeigte. Insofern ist das durchaus eine wichtige Substanz.

Was ich aber auch anmerken möchte: Ich meine, ich habe auch als einer der ersten Patienten mit Docetaxel behandelt; wir haben häufig auch beim Mammakarzinom mit Docetaxel behandelt, und wir haben auch gesehen, dass dies eine sehr toxische Substanz ist. Ich habe das hier nicht umsonst noch einmal herausgestellt. Wir setzen das sicherlich heute bei vielen Patienten ein; aber es gibt Patienten, denen ich definitiv kein Docetaxel geben würde, und das sind genau diejenigen Patienten, bei denen man auch in der Praxis entscheiden würde, eine Alternativtherapie anzuwenden, und da ist Erlotinib zugelassen.

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

Herr Dr. Kaiser: Wir diskutieren jetzt gerade über die Frage, ob Erlotinib eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Das ist ja im Grunde genommen die Frage, um die sich das Verfahren jetzt hier ganz wesentlich dreht. Übrigens ist diese Frage ja bereits sehr intensiv zwischen dem Hersteller und dem G-BA diskutiert worden, in mehreren Runden, im Rahmen der Beratungsanfrage. Die Informationen, die Sie im Dossier dazu vorgelegt hatten, lagen ja auch in der Beratungsanfrage vor. Da gibt es ja im Grunde genommen keine weitgehenden neuen Informationen. Der G-BA hatte damals entschieden, dass Erlotinib keine zweckmäßige Vergleichstherapie ist – dies einfach nur erst einmal, um für alle, die an den Beratungen nicht beteiligt waren, den gleichen Stand zu haben.

Sie hatten eben vonseiten der DGHO erwähnt, dass Erlotinib aus Ihrer Sicht auch eine Vergleichstherapie in der zweiten Linie sein kann. Das findet sich in Ihrer Leitlinie nicht wieder. Sie erwähnen Erlotinib bei Plattenepithelkarzinom nicht in der Zweitlinie. – Dies als eine Bemerkung.

Die zweite Bemerkung, die Sie gemacht haben, ist, dass die TAILOR-Studie in der Wissenschaft umstritten ist. Das kann ich sogar nachvollziehen, weil die TAILOR-Studie gewisse Probleme hat; das ist völlig richtig. Die Frage ist, welche Schlussfolgerung man daraus zieht. Zieht man daraus die Schlussfolgerung, weil es keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Docetaxel gibt, sei Erlotinib gleichwertig, oder zieht man die Schlussfolgerung daraus, sich die Daten anzuschauen und sie im Lichte dessen zu interpretieren, wie diese Studie durchgeführt worden ist?

Fakt ist: Diese Studie ist vier Jahre nach Studienbeginn bezüglich ihres primären Studienziels geändert worden. Sie hat ein ganz anderes Studienziel gehabt, ist dann geändert worden auf den Nachweis einer Überlegenheit von Docetaxel mit Erlotinib, kurz bevor das Rekrutierungsende erreicht war, mit einer Fallzahlplanung, die überhaupt nicht durch die Daten gedeckt ist, die in dem entsprechenden Paper zu sehen sind, und die Studie ist deutlich unterpowert, weil sie noch nicht einmal das erreicht hat, was sie dann in dieser nachträglichen Fallzahlplanung eigentlich vorgesehen hatte. Sprich, man hat eine Effektrichtung zugunsten von Erlotinib mit einer oberen Grenze des Konfidenzintervalls für den adjustierten Hazard Ratio, was der primäre Endpunkt war, von 1,00 mit einem p-Wert von 0,05 bei noch zu wenig Ereignissen.

Wenn man sich jetzt nur einmal das mediane Gesamtüberleben anschaut – Sie haben, Herr Dr. Kaiser, eben mehrfach von einer deutlichen Verlängerung des Überlebens durch Afatinib gesprochen. Sie befinden sich in der Afatinib-Studie in einem Vergleich von 7,9 versus 6,8 Monaten im Median. Sie befinden sich in der TAILOR-Studie in einem Vergleich von 8,2 versus über 5,4 Monaten im Median. Also, das ist ein deutlich größerer Unterschied, der hier nur mit deutlich geringerer statistischer Power nicht eine solche Aussagekraft hat. Aber zu sagen, diese TAILOR-Studie würde auch nur irgendwie eine Gleichwertigkeit von Docetaxel und Erlotinib nachweisen bzw. Erlotinib zu Docetaxel, ist überhaupt nicht haltbar. Was sie, wenn überhaupt, nachweisen kann oder wofür sie einen Anhaltspunkt geben kann, ist, dass es hier einen Hinweis darauf gibt, dass Erlotinib bezüglich des Gesamtüberlebens deutlich unterlegen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Pfannkuche, dann Frau Dr. Müller.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Vielen Dank noch einmal für die Zusammenfassung der Genese der zVT-Diskussion. Ja, es ist seit Längerem eine Diskussion, die wir seit dem Beratungsantrag haben, die offen ist, was ja aber auch Sinn des Verfahrens ist, da die zVT-Frage ja auch mit dem Beschluss letztendlich abschließend entschieden wird. Bis dato ist es ja auch als eine sehr starke Empfehlung zu sehen, aber es ist rein rechtlich erst einmal eine Empfehlung.

Zweiter Punkt ist die Gleichwertigkeit. Klar, man kann immer auf die Gleichwertigkeit gucken; aber man muss sich auch erst einmal primär auf die Kriterien der Verfahrensordnung berufen, und darin steht das Wort „gleichwertig“ nicht; vielmehr steht darin, welche Kriterien von einer Substanz erfüllt werden müssen, damit sie als zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen werden kann.

Was die TAILOR-Studie angeht, so haben Sie in dem Anhang zu Ihrem IQWiG-Bericht ja auch noch ein paar Analysen gemacht. Darauf würden wir gern ebenfalls noch einmal kurz

eingehen, weil man sie sicherlich auch diskutieren kann. Ich glaube, das war auch noch eine offene Frage, die Sie, Frau Müller, gestellt hatten.

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

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Ich möchte das noch einmal aufnehmen, weil es natürlich eine der wichtigsten Fragen hier ist, die wir jetzt diskutieren müssen, und ich möchte diese Frage noch einmal aus einer anderen Sicht versuchen zu beantworten.

Wenn wir uns die Effektivitätsdaten über die Gesamtheit der publizierten Studien für das Plattenepithelkarzinom angucken und uns einmal von der ausschließlichen Betrachtung der TAILOR-Studie lösen, weil wir uns dort in alle Einzelheiten verlieren, verschiedenste Analysen durchführen und immer wieder feststellen können, dass wir uns nicht einigen können, sondern wenn wir uns jetzt einmal die Gesamtdatenlage angucken, was die Effektivität an der Platte angeht – für Docetaxel, aber auch für einen EGFR-Inhibitor wie Erlotinib –, wenn Sie alle Studien angucken, dann liegen Sie in einem medianen Bereich im Gesamtüberleben zwischen sechs und acht Monaten. Um ein Beispiel zu nennen: Bei der Nivolumab-Studie gegen Docetaxel in der Platte hatte der Docetaxel-Arm sechs Monate medianes Gesamtüberleben. Sie finden in der Nummer-1-Studie für die Plattenepithelkarzinome unter Docetaxel beispielsweise ein medianes Überleben von 8,2 Monaten.

Der Bereich, in dem wir uns bewegen, ist also ein niedriger Bereich im Gesamten, was die Therapie der Plattenepithelien angeht. Aber die Totalität der Gesamtheit aller Daten, was Erlotinib und Docetaxel betrifft, lässt nur den Schluss zu, dass beide Substanzen in ihrer Aktivität im Plattenepithelkarzinom relativ ähnlich sind. Wenn Sie anschließend den Schritt machen, in die Zulassungsstudien zu gehen – die TAX 317- und TAX 320-Studien von Docetaxel – und dort nachzugucken, wie dort die Daten für die Plattenepithelkarzinome aussehen, dann stellen Sie fest, dass die Datenlage für Docetaxel in den Plattenepithelien breit ist, viel breiter, basierend auf der BR.21-Studie Erlotinib gegen Docetaxel mit einem Hazard-Verhältnis von 67 Prozent.

Die Gesamtschlussfolgerung aus der Gesamtliteratur ist letztlich diejenige, die ich noch einmal zusammenfasse: Die Aktivität von Docetaxel und Erlotinib liegt im Median zwischen sechs und acht Monaten, also relativ gleich zwischen beiden Substanzen.

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

Frau Dr. Müller: Nein, das ist jetzt eigentlich keine Nachfrage, sondern vielleicht, weil das kurz von Herrn Dr. Kaiser vom IQWiG angesprochen wurde, noch einmal eine kleine Klarstellung zur zVT-Bestimmung und Diskussion bei der Beratung, einfach noch einmal, damit das klargestellt ist. Boehringer hat sich selbstverständlich hier die Stellungnahme dazu – – Dazu haben sich ja auch einige Stellungnehmer jetzt hier explizit geäußert, unter anderem die AIO. Mich interessiert, wie Sie das sehen. Also, das ist sozusagen – –

Herr Dr. Eberhardt (DGHO, AIO): Ich muss hier eine kleine Korrektur anbringen. Wir haben in den neuesten Leitlinien der DGHO wegen der besseren Wirksamkeit das Afatinib bereits integriert.

Frau Dr. Müller: Ich weiß, ja. – Ja, genau. Das war noch einmal meine letzte Frage jetzt an die AIO oder die DGHO – Sie haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben –, weil ja jetzt hier auch noch einmal die Frage der immunhistochemisch nachweisbaren EGFR-Expression diskutiert wurde. Sie hatten ja gesagt, man findet nur in relativ wenigen Studien einen Hinweis auf eine Effektmodifikation; deshalb war das für Sie nicht so primär interessant. Hingegen differenziert die DGHO für die Plattenepithelkarzinome in ihren Therapieempfehlungen nach der EGFR-Expression, unter der Annahme, dass sie sowieso nicht mutiert sind. Wenn Sie vielleicht noch einmal ein, zwei Worte dazu sagen – das ist ja doch eine unterschiedliche Einschätzung –, wäre das für uns noch wichtig.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO, AIO): Ganz kurz zur biologischen Situation: Die Expression ist immer dann wichtig, wenn eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern gemacht wird. Das haben wir hier beim Nectinumab in der First Line diskutiert. Bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren haben wir letztlich die Expression als prädiktiven Faktor sehr kritisch bewertet. Also, bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren, wo die wirksame Substanz als kleines drug an der Tyrosinkinase direkt angreift, scheint die Expression alleine als prädiktiver Faktor nicht ausreichend zu sein. Das ist ein Unterschied, wenn man eben an die EGFR-Antikörper geht, wie Nectinumab zum Beispiel.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank; das hat mir weitergeholfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Müller: Also, Sie sehen das auch kritisch für die Bewertung der TKI-Wirksamkeit und haben das aus anderen Gründen gemacht. Im Prinzip ist dann kein Widerspruch zur Haltung.

(Frau Dr. Aßmann: Ja!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Frau Dr. Grell, dann Herr Dr. Kaiser.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch ein zweites Problem mit der TAILOR-Studie; das ist die Dosierung von Docetaxel. Eine Dosierung entspricht der Zulassung, und eine entspricht nicht der Zulassung. Da würde ich auch noch einmal auf das fokussieren, was Herr Dr. Eberhardt gesagt hat. Es gibt ja die Studie von Dimeo, die verglichen hat, die zu gleichem Overall Survival bei den verschiedenen Dosierungsschemata kommt, wobei sich allerdings die Toxizität doch wesentlich anders darstellt. Unter rein formalen Gesichtspunkten besteht das Problem der Zulassung und damit, dass ein Teil derer, die in der TAILOR-Studie waren, off-label waren. Wie würden Sie benennen, wie viele Patienten die Off-label-Dosierung von Docetaxel hatten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Aßmann? – Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Es geht um den Anteil, wenn ich Sie richtig verstehe, wie viele Patienten in der TAILOR-Studie off-label waren, um diese Gesamtpopulation einzuschätzen. Da muss ich gerade einmal nachgucken; das haben wir gerade nicht griffbereit.

Aber vielleicht noch einen Aspekt zur TAILOR-Studie: Im IQWiG-Bericht wurden ja noch einmal die Adeno- und Plattenepithelkarzinompatienten zusammengefasst, woraus dann abgeleitet worden ist, dass es einen Vorteil von Docetaxel gegenüber Erlotinib gibt. Wir haben in unserer Stellungnahme angemerkt, dass man dies auch sehr kritisch sehen kann, weil es hierbei doch um zwei unterschiedliche Entitäten geht, die man auch medizinisch nicht einfach so zusammen betrachten kann. Die statistische Betrachtungsweise ist hier das eine; die medizinische Betrachtungsweise sollte hier aber auch nicht vernachlässigt werden. Wenn ich mich nur auf die Statistik konzentrieren würde, könnte ich hier auch andere Konstellationen bilden, in denen ich Patienten mit Plattenepithelhistologie theoretisch mit Patienten mit anderen Histologien analog zusammen betrachte, und dann kommt wieder ein Punktschätzer oder ein Konfidenzintervall heraus, das nicht mehr signifikant ist. Ich glaube, da sollte ich mich nicht allein auf die Statistik verlassen, sondern auch die medizinische Rationale mit berücksichtigen.

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

Herr Dr. Kaiser: Auf den letzten Punkt gehe ich nur ganz kurz ein. Dass Sie natürlich in einer solchen Dreierkonstellation diejenigen Gruppen zusammenfassen, die keine qualitative Interaktion haben, sprich die Effektschätzung auf derselben Seite, versteht sich eigentlich dann von selbst.

Der zweite Punkt, den ich ansprechen wollte, Herr Eberhardt, ist: Ich hatte eben nicht erwähnt, dass in der DGHO-Leitlinie Afatinib nicht erwähnt ist, sondern Erlotinib, weil Sie gesagt hatten, Erlotinib sei in der Zweitlinie genauso zweckmäßig, in dieser konkreten Zulassungssituation jetzt von Afatinib. Das findet sich in Ihrer Leitlinie einfach nicht wieder.

(Herr Dr. Eberhardt: Nicht mehr!)

In Ihrer Leitlinie empfehlen Sie Erlotinib nicht für die Zweitlinie beim Plattenepithelkarzinom. Ich wollte nur auf den Widerspruch zwischen Ihrer Stellungnahme und Ihren Aussagen und Ihrer eigenen Leitlinie hinweisen.

Vielleicht nur kurz zur Information, weil Frau Grell das nachgefragt hatte, wie viele Prozent der Patienten nicht zulassungskonform behandelt worden sind: Das sieht man aus den Tabellen der unerwünschten Ereignisse zwischen diesen verschiedenen Dosierungsschemata in der TAILOR-Studie. Es sind etwa 40 Prozent nicht zulassungskonform behandelt worden, also mit dem falschen Schema.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Mir kommt noch ein Gedanke, Herr Professor Hecken. Vielleicht kann ich ihn noch äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, klar.

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Die 35 Milligramm sind natürlich nicht die zugelassene Dosis, weil die Zulassungsstudien mit 75 Milligramm durchgeführt worden sind, keine Frage. Aber in der klinischen Realität werden eben die 35 Milligramm verwendet, Tag eins, acht etc. Warum? Aufgrund der Toxizität, weil wir mit den 75 Milligramm eben entsprechend höhere Toxizitäten haben, 70 Prozent Neutropenien, 28 Prozent Grad III. Also, das war einmal ein Hinweis darauf, dass eben auch Docetaxel als Vergleichstherapie aufgrund der Toxizitäten, was

die klinische Anwendung angeht, letztlich nicht immer mit den 75 Milligramm genutzt wird, sondern mit 35 Milligramm.

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

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Vielleicht noch kurz zur Ergänzung zu den eben von Herrn Kaiser genannten Daten: Die Subgruppe der Plattenepithelkarzinome in der TAILOR-Studie ist ja an sich sehr klein. Es sind 54 Patienten, über die wir da sprechen. Wir haben Hazard Ratio von 0,9 zugunsten eines Trends für Docetaxel. Dies sage ich nur einmal, um das ins Verhältnis zu rücken. Die Daten, die Herr Kaiser eben genannt hat, bezogen sich auf die Gesamtpopulation, und wir sprechen hier wirklich über das Plattenepithelkarzinom.

Das Zweite vielleicht noch einmal zur DGHO-Leitlinie: Es war tatsächlich so, dass Erlotinib – das ist mir wichtig – empfohlen war. Die DGHO-Leitlinie wurde in der letzten Woche auch in Bezug auf die Stellungnahme geändert, und das Erlotinib wurde durch Afatinib ersetzt. Es ist also einfach so – wir haben das gesagt –: Die Therapien ändern sich im Moment unglaublich schnell. Nivolumab wurde aufgenommen, das Pembrolizumab und ebenso jetzt Erlotinib durch Afatinib ersetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir zVT, glaube ich. Ergebnisse LUX Lung Studie war ein zweiter Punkt; darüber haben wir ja auch schon mittelbar gesprochen. – Zu den Patientenzahlen wollen Sie, Herr Pfannkuche, noch Anmerkungen machen.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Bevor wir noch einmal kurz auf die Patientenzahlen eingehen, würde ich gern zur LUX-Lung 8-Studie noch ein paar Punkte sagen, weil es relativ kurz in der Diskussion war. Auf die Effekte im Hinblick auf das Gesamtüberleben sind wir jetzt schon mehrfach eingegangen, darauf, dass wir hier eine Verbesserung gegenüber Erlotinib um 19 Prozent im Hazard Ratio sehen. Man sollte hier aber auch nicht vernachlässigen, dass die Beurteilung der Symptom- und Lebensqualitätsendpunkte, die wieder mittels spezifischer Instrumente wie den EORTC-Instrumenten gemessen wurden, aber auch mittels des EQ-5D als generischem Instrument, letztendlich ebenfalls zu dem Schluss kam, dass es dort Vorteile für Afatinib gibt. Man kann hier einmal exemplarisch das Thema Dyspnoe oder auch Schmerzen in der Brust anführen. Auch bei dem Symptom Verstopfung kommt es letztendlich zu Verbesserungen. Ebenso haben wir im Hinblick auf Nebenwirkungen ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil, das wir zwischen beiden Substanzen sehen, sodass wir aus unserer Sicht auf der Studiengrundlage zu dem Schluss kommen, dass es sich hierbei um eine wirksame orale Therapiealternative mit einem handhabbaren Sicherheitsprofil handelt. – Zu den Patientenzahlen würde Frau Aßmann jetzt gerne noch ein paar Sachen ergänzen.

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

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Die Anzahl der Patienten, die wir in unserem Dossier dargestellt haben, ist nach unserer Meinung das, was im Moment errechnet werden kann, wenn man sich die bestverfügbare Datenlage anschaut. Wir haben ja schon einen G-BA-Beschluss; das Nivolumab-Verfahren ist abgeschlossen, es stehen Patientenzahlen da. Unsere Zahlen sind leicht geringer, und ich möchte einfach nur ganz kurz erklären, warum das so ist.

Wir haben eine weitere Quelle einbezogen. Die Datenlage entwickelt sich weiter; daher muss man das meines Erachtens berücksichtigen. Uns war es wichtig, die Unsicherheiten mit abzubilden. Es ist ja immer so, dass wir hier bei dieser wirklich sehr individuellen Indikation acht Rechenschritte haben, bis wir endlich einmal bei den relevanten Patientenzahlen angekommen sind. Daher haben wir uns dafür entschieden, Mittelwerte zu nutzen, und wir haben dann Spannen angegeben, sodass dieser Unterschied wirklich durch diese eine Quelle erklärbar ist; dies für diejenigen, die sich das vielleicht gefragt haben. Wichtig ist uns Folgendes: Die Daten, die wir haben, konnten nicht auf eine platinbasierte Vorbehandlung fokussiert werden, sodass wir an dieser Stelle sogar vielleicht noch eine leichte Überschätzung der Patienten haben, die wir dargestellt haben. Dies sage ich einfach nur, um diesen Unterschied zwischen G-BA-Beschluss und unseren Zahlen im Dossier noch einmal zu erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Aßmann, für die Anmerkungen zu den Patientenzahlen. – Dann schaue ich einmal in die Runde.

Der vfa hatte angemerkt, dass man sich mit dem Vorgehen des IQWiG, für die NSCLC-Patienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinom eine Gesamtbetrachtung vorzunehmen, nicht anfreunden könne, weil dies mit methodischen Grundsätzen in der Bewertungspraxis nicht im Einklang stünde. Dann hatten Sie des Weiteren bemängelt, dass die ZD zu Afatinib nach einer Bewertung nach Fristablauf vom November noch nicht vorliege oder noch nicht veröffentlicht sei, wodurch die Dossiererstellung und das Stellungnahmeverfahren beeinträchtigt worden seien.

Dann haben Sie gesagt, dass aus den zusammenfassenden Dokumentationen regelhaft nicht nachvollziehbar ist, inwieweit externer Sachverstand gewürdigt wird und bei der Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Sie können sicherlich in den Tragenden Gründen bei einigermaßen gehöriger Anstrengung Ihres geistigen Vermögens sehen, worauf wir eingegangen sind und worauf nicht. Aber möchten Sie zu den beiden anderen Punkten noch etwas sagen? – Bitte schön, Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich würde allenfalls zu dem ersten Punkt jetzt noch einmal etwas anmerken. Es wurde ja auch ausgiebig diskutiert, und wir haben hier tatsächlich eine Abweichung von der IQWiG-Methodik hinsichtlich der Übertragbarkeit von Studiendaten gesehen. Normalerweise reichen eben nicht signifikante Ergebnisse bei einem Interaktionstest einfach nicht aus, um solche Evidenztransfers zu gewährleisten und sozusagen dann zum Beispiel die gesamte Studie für eine relevante Teilpopulation anzuwenden. In diesem Fall macht das IQWiG genau das: Der Interaktionstest ist nicht signifikant, und deswegen werden Plattenepithel- und Adenokarzinom zusammengefasst. Wenn das die neue, gängige Praxis wäre, müsste man das auch entsprechend bei der Anwendbarkeit von Studien anwenden: Wenn eben nur eine Teilpopulation einer Studie für den G-BA geeignet wäre, könnte man mit einem nicht signifikanten Interaktionstest auch die gesamte Studie zur Geltung bringen. Ob das die neue Methodik des IQWiG ist, wage ich aber zu bezweifeln. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay. Weitere Anmerkungen? – Keine. – Herr Pfannkuche, die Zusammenfassung bitte!

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die vergangene Diskussion, bei

der es sehr stark um die zweckmäßige Vergleichstherapie ging. Es sind drei Punkte, die aus unserer Sicht so wichtig sind, dass sie in der Zusammenfassung noch einmal auftauchen.

Das eine ist das letzte Thema, das Frau Aßmann angesprochen hat, die Patientenzahl. Wir haben hier eine eingeschränkte epidemiologische Datenlage. Das Nationale Krebsregister ist nach den Diskussionen am vergangenen Freitag in Lübeck um die Schnittstelle sicherlich einen Schritt vorangekommen; aber wir sind noch nicht da, wo wir hinwollen, sodass die Berechnung der Zielpopulation immer mit Unsicherheiten behaftet ist. Wir denken, dass wir die Unsicherheiten derart adressiert haben, dass wir zum einen die bestverfügbaren Quellen genutzt und eben über Mittelwerte und Spannweiten auch die Unsicherheit angegeben haben, sodass wir zu dem Schluss kommen, dass wir die bestmögliche Darstellung gewählt haben und dass die Ergebnisse auch valide sind.

Was den Punkt zweckmäßige Vergleichstherapie angeht, so sind aus unserer Sicht sowohl Erlotinib als auch Docetaxel zu berücksichtigen, da beide die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllen. Das eine Argument ist, dass beide eine Zulassung besitzen. Aber auch, wenn wir uns die Literatur einmal systematisch anschauen, sehen wir, dass es keine eindeutige Evidenz gibt, die dafür spricht, dass entweder die eine oder die andere Substanz der jeweils anderen über- oder unterlegen ist.

Ebenso sehen wir in nationalen und internationalen Leitlinien, dass Erlotinib neben Docetaxel, aber auch neben den neuen Therapien Nivolumab, Pembrolizumab oder Ramucirumab im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen wird, und in der praktischen Anwendung sehen wir in Deutschland, dass sich sowohl Erlotinib und Docetaxel als auch Nivolumab in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Was die LUX-Lung 8 Studie angeht, so ist sie eben eine sehr große Zweitlinienstudie, und wie Herr Kaiser schon gesagt hat, ist Folgendes eine Besonderheit: Wir haben hier einen direkten Vergleich zweier Substanzen einer Wirkstoffklasse, einen Erstgenerations-TKI gegen einen Zweitgenerations-TKI. Für vorbehandelte Patienten mit einem ECOG-Status von null bis eins zeigt sich eine statistisch signifikante oder auch klinisch relevante 19-prozentige Reduktion des Risikos zu versterben, was einer medianen Verlängerung des Gesamtüberlebens von 6,8 auf 7,9 Monate entspricht, und dies auch im Vergleich zu neun Monaten unter einer Therapie mit Nivolumab. Gleichzeitig kommt es aber auch zu einer Verbesserung von anderen Endpunkten wie progressionsfreiem Überleben, schwerwiegender Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gut kontrollierbaren oder vergleichbaren Nebenwirkungen auch im Vergleich zu Erlotinib. – Dies vielleicht aus unserer Sicht als kurze Zusammenfassung.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit und für die wie immer sehr interaktive Diskussion. Wie wir gesehen haben, haben Sie heute noch einen langen Tag vor sich. Dafür noch viel Erfolg! – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank, Herr Pfannkuche, für die abschließende Zusammenfassung. Lange Tage sind unser Schicksal; aber das soll unsere Aufmerksamkeit nicht trüben. Danke auch für die Beantwortung der Fragen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das natürlich zu werten und zu gewichten haben. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.04 Uhr

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

3. ***Nachgereichte Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.***

Verfristet eingereicht am 8. August 2016.

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2015-B-076 Afatinib

Stand: Juli 2015

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

| | |
|--|----|
| Indikation für die Recherche: | 2 |
| Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: | 2 |
| Systematische Recherche: | 6 |
| Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: | 84 |
| Anlage 1: Levels of Evidence and Grades of Recommendation, aus: <i>SIGN 2014</i>..... | 86 |
| Anlage 2: Summary of Recommendations aus: <i>Azzoli et. al 2011</i> | 87 |
| Anlage 3: Algorithmus zur Behandlung von Menschen mit Plattenepithelkarzinomen, aus: <i>NCCN 2015</i> | 88 |
| Literatur | 89 |

Indikation für die Recherche:

Anwendungsgebiet:

Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

Anmerkungen der FB Med: Die vorliegende Evidenzsynopse beschränkt sich nicht auf Patienten mit plattenepithelialer Histologie. Sofern in den Studien explizite Informationen zu dieser Patientenpopulation vorlagen, wird dies in **grüner Schrift** hervorgehoben.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

Afatinib

zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

| | |
|---|--|
| <p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> | <p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p> |
| <p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p> | <p><i>Nicht angezeigt</i></p> |
| <p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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 |
| <p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> | <p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p> |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|---------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Afatinib L01XE13 (Giotrif®) | <u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. |
| 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 | Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom nach |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|---|--|
| (generisch) | <p>Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.</p> <p>Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> <p>(FI Docetaxel-ratiopharm[®], 05-2013)</p> |
| Etoposid L01CB01 (generisch) | <p>Kombinationstherapie folgender Malignome:</p> <p>Palliative Therapie des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index >80%).</p> <p>(FI Riboposid[®], 02-2014)</p> |
| Ifosfamid L01AA06 (Holoxan [®]) | <p>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome:</p> <p>Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.</p> <p>(FI Holoxan[®], 11-2008)</p> |

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „nicht kleinzelligem Lungenkarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.05.2015 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), arztbibliothek.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 655 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 110 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 31 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

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

Systematische Reviews

Chen X et al., 2013 [6].
Gefitinib or erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: a systematic review

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 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 de M(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%) | 15(10%)/ 15(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/ILCP 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] | Kabbaniar 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=0.2666 | 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.

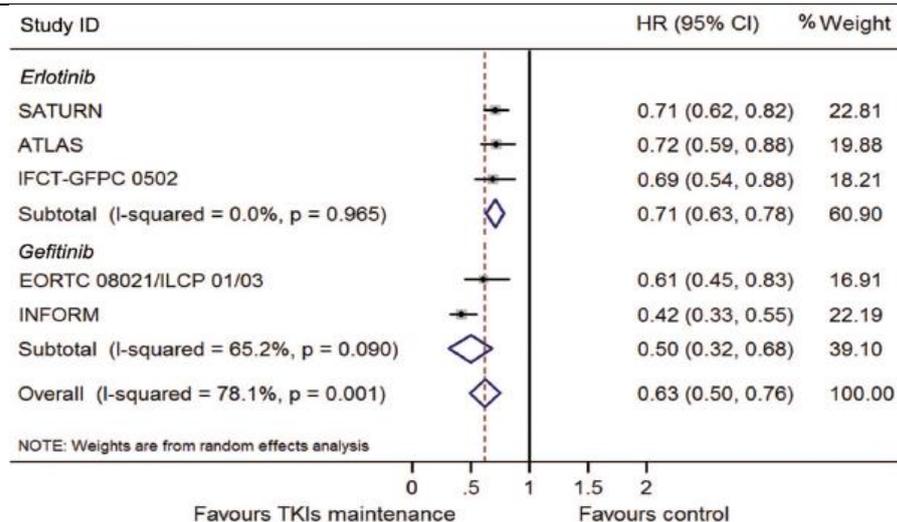
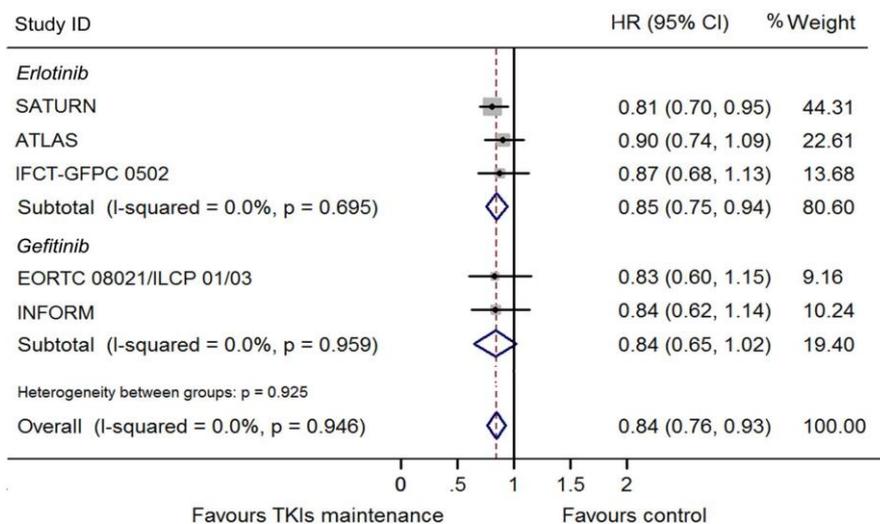
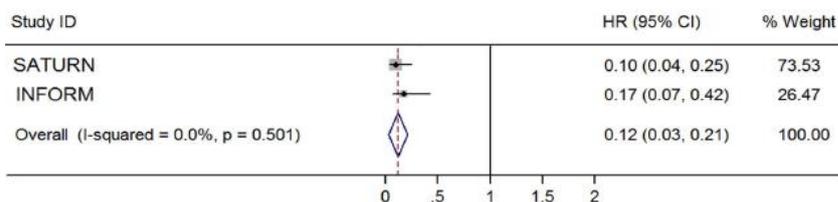


Figure 2. Meta-analysis of hazard ratio (HR) for progression free survival (PFS).



(A) EGFR mut



(B) EGFR wild type

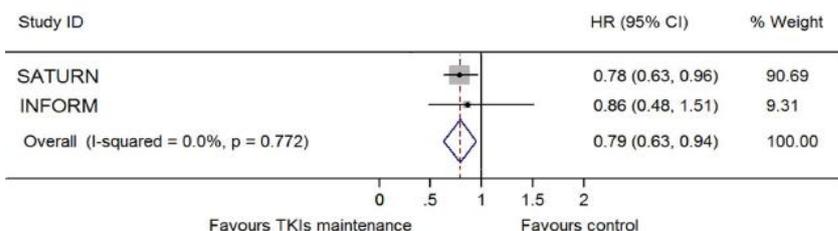


Figure 3. Meta-analysis of hazard ratio (HR) for progression free survival (PFS) according to EGFR mutation status. (A) EGFR mutation positive. (B) EGFR wild type.

| | |
|---|--|
| | <p>The PFS benefit was consistent in all subgroups including stage, sex, ethnicity, performance status, smoking status, histology, EGFR mutation status, and previous response to chemotherapy.</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>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.</i></p> |
| <p>des Guetz G et al., 2012 [8].</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.</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) Intervention: doublet-agent chemotherapy Komparator: single-agent chemotherapy Endpunkt: OS, ORR, toxicity Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs Suchzeitraum: up to 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n= 2605) 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 Overall 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 D15/21D vs Docetaxel 20 mg/m ² + Cis platin 25 mg/m ² D1 D8 D15/28D | 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: 29/65 35 >1: 21 | | 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 D15/28D 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 Overall 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)

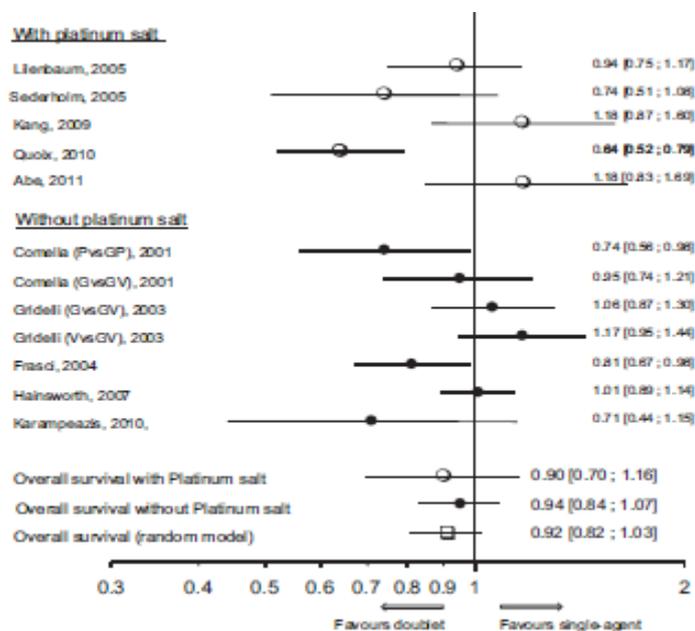


Fig. 2. Forest plot of studies including or not a platinum salt and assessing overall survival. By convention, a Hazard Ratio < 1 corresponds to a higher survival for doublet chemotherapy compared with single agent.

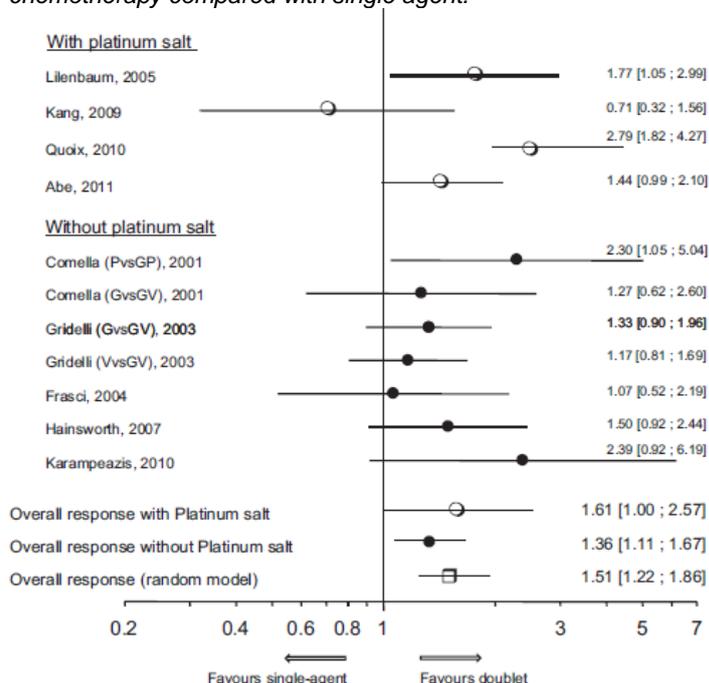


Fig. 3. Forest plot of studies including or not a platinum salt and assessing response rate. By convention, a Hazard Ratio < 1 corresponds to higher response for doublet chemotherapy compared with single agent.

Toxicity:

All grade nausea/vomiting was similar for doublets and single agents, whereas neutropenia, thrombocytopenia and anemia were significantly

| | |
|--|---|
| | <p>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. Fazit der Autoren: <i>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. 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.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med: Keine Information über Therapielinie. Die betrachteten Therapieregime weisen Großteils auf eine Erstlinientherapie hin.</p> |
| <p>Ganguli A et al., 2013 [10].</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.</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 Intervention: Patients were treated with docetaxel, pemetrexed, erlotinib, or gefitinib; Second-line (2L) Komparator: Nicht spezifiziert Endpunkte: quality of life (QOL) Suchzeitraum: 2000 bis 2010 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 Qualitätsbewertung der Studien: Checklist for Evaluating QOL Outcomes in Cancer Clinical Trials Heterogenitätsuntersuchungen: Nicht berichtet</p> |

3. Ergebnisdarstellung

- 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 | Gefitinib | 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 + V/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] Sore 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] Sore 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] |

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]

↑ / ↓ 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

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; $p = 0.006$) at last assessment [16] ↓ ($p = 0.04$) 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 ($p = 0.05$) [17] Vomiting NS at 4 wks, ↑ at 8 weeks ($p = 0.05$) in D + V or Gem versus D [17] Hemoptysis NS at 4 wks, ↑ at 8 weeks ($p = 0.05$) in D + V or Gem versus D [17] Use of analgesics NS at 4 wks, ↑ at 8 weeks ($p = 0.05$) in D + V or Gem versus D [17] Hair loss ↓ hair loss ($p = 0.001$) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30] Cough ↓ cough ($p = 0.007$) in weekly v. 3 weekly therapy at 1 month, NS at last assessment [30] Diarrhea ↑ ($p = 0.01$) 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 ($p = 0.03$, 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, $p = 0.008$) was sig. ↑ v. Pbo [36] Pain was significantly reduced at 2 weeks but returned to baseline levels by study closure [37] ↓ at 2 wks ($p < 0.05$), ↑ to baseline at last assessment, single arm [37] Use of analgesics Time to analgesic use (HR 0.66, $p = 0.02$) was significantly ↑ v. Pbo [36] Cough Median time (months) to deterioration was 4.9 v. 3.7 ($p = 0.04$) 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 ($p = 0.04$) [35] Dyspnea Median time (months) to deterioration dyspnea: 4.7 v. 2.9 ($p = 0.04$) 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 ($p = 0.04$) v. Pbo [35] Emotional functioning ↑ at 4 weeks ($p < 0.05$), ↓ 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. 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.

Jiang J et al., 2011 [11]

Gefitinib versus Docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials

1. Fragestellung

2. Methodik: Systematische Literaturrecherche im Jahr 2009 nach RCTs.

Population: Patienten mit einem NSCLC (Stadium IIIB oder IV), die mindestens ein vorheriges Chemotherapie-Regime erhalten haben, positiver Marker für EGFR-Mutation kein Einschlusskriterium

Vergleich: Gefitinib vs. Docetaxel

Endpunkte: OS, PFS, ORR, Lebensqualität und Symptomverbesserung, Nebenwirkungen

| | |
|--|--|
| | <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Es wurden insgesamt 4 Studien mit 2 257 Patienten eingeschlossen.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</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 Gefinitib 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 Gefinitib (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>4. 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>5. 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 • publication bias was not found |
| <p>Lee,JK et al., 2014 [14]</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-</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: Patients with advanced NSCLC, defined as inoperable locally advanced (stage IIIB) or metastatic or recurrent disease (stage IV)</p> <p>Intervention: first-generation EGFR TKI (erlotinib and gefitinib)</p> <p>Komparator: chemotherapy</p> <p>Endpunkte: OS, OR, PFS</p> <p>Suchzeitraum: Bis 12/2013</p> |

analysis

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (1605)
Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias assessment (supplement)
Heterogenitätsuntersuchungen: I^2

3. Ergebnisdarstellung

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

6 Studien verglichen Erlotinib gegen einen anderen aktiven Komparator

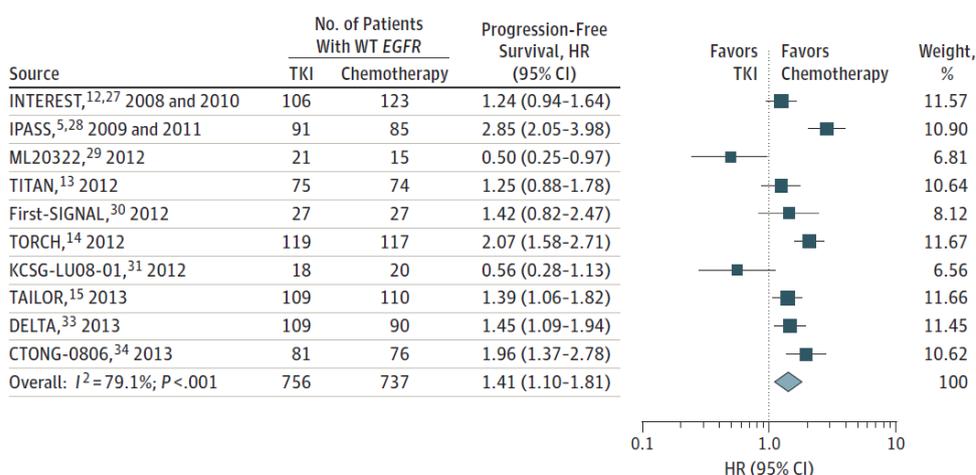
Davon sind 4 Studien in der Zweit- oder Drittlinientherapie (siehe auch Tabelle zu Primärstudien)

- TITAN: Ciuleanu et al. 2012
- TAILOR: Garassino et al. 2013
- DELTA: Okano et al. 2013
- CT/06.05/HORG: Karapezidis et al 2013

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 ($I^2 = 79.1\%$)

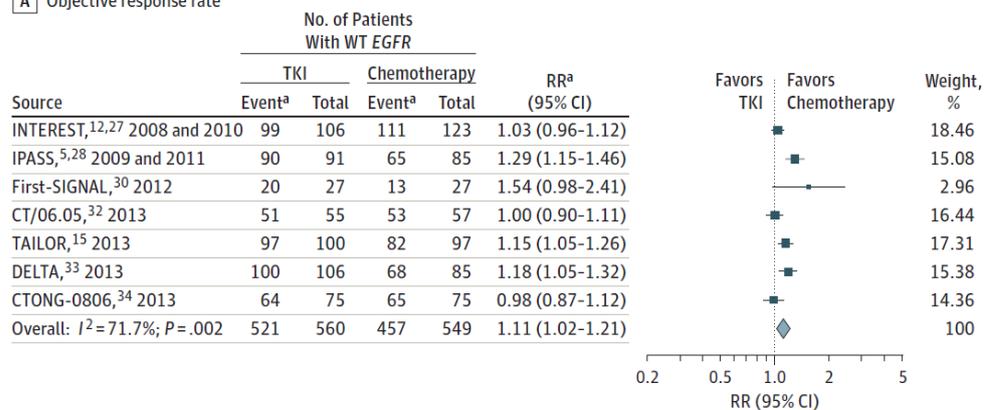
Figure 2. Progression-Free Survival From the 10 Randomized Controlled Trials Comparing EGFR TKI With Chemotherapy



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)

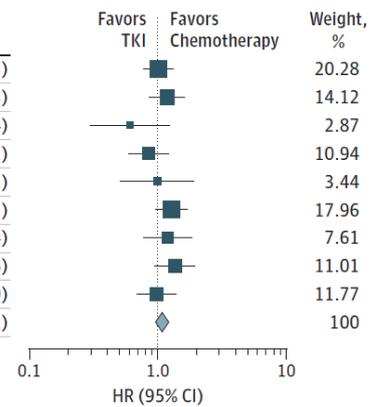
A Objective response rate



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) |
|--|------------------------------|--------------|------------------|
| | TKI | Chemotherapy | |
| INTEREST, ^{12,27} 2008 and 2010 | 119 | 134 | 1.02 (0.78-1.33) |
| IPASS, ^{5,28} 2009 and 2011 | 91 | 85 | 1.18 (0.86-1.63) |
| ML20322, ²⁹ 2012 | 21 | 15 | 0.62 (0.30-1.24) |
| TITAN, ¹³ 2012 | 75 | 74 | 0.85 (0.59-1.22) |
| First-SIGNAL, ³⁰ 2012 | 27 | 27 | 1.00 (0.52-1.91) |
| TORCH, ¹⁴ 2012 | 119 | 117 | 1.29 (0.97-1.71) |
| CT/06.05, ³² 2013 | 55 | 57 | 1.19 (0.77-1.84) |
| TAILOR, ¹⁵ 2013 | 109 | 110 | 1.28 (0.95-1.96) |
| DELTA, ³³ 2013 | 109 | 90 | 0.98 (0.69-1.39) |
| Overall: $I^2 = 0\%$; $P = .496$ | 725 | 709 | 1.08 (0.96-1.22) |



Subgruppen

| Subgroup | No. of Trials | No. of Patients With WT EGFR | | Progression-Free Survival, HR (95% CI) |
|---|---------------|------------------------------|--------------|--|
| | | TKI | Chemotherapy | |
| Line of treatment | | | | |
| First ^{5,14,28-30} | 4 | 258 | 244 | 1.53 (0.87-2.69) |
| Second or later ^{12,13,15,27,31-34} | 6 | 498 | 493 | 1.34 (1.09-1.65) |
| Subgroup difference: $P = .58$ | | | | |
| Experimental drug | | | | |
| Erlotinib ^{13-15,29,32,33} | 5 | 433 | 406 | 1.33 (0.97-1.81) |
| Gefitinib ^{5,12,27,28,30,31,34} | 5 | 323 | 331 | 1.49 (0.95-2.33) |
| Subgroup difference: $P = .67$ | | | | |
| Ethnicity | | | | |
| Asian-dominant ^{5,28-31,33,34} | 6 | 347 | 313 | 1.30 (0.82-2.06) |
| White-dominant ^{12-15,27,32} | 4 | 409 | 424 | 1.47 (1.15-1.87) |
| 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) |
| More sensitive platform ^{5,14,15,28,33} | 4 | 428 | 402 | 1.84 (1.35-2.52) |
| Subgroup difference: $P = .11$ | | | | |

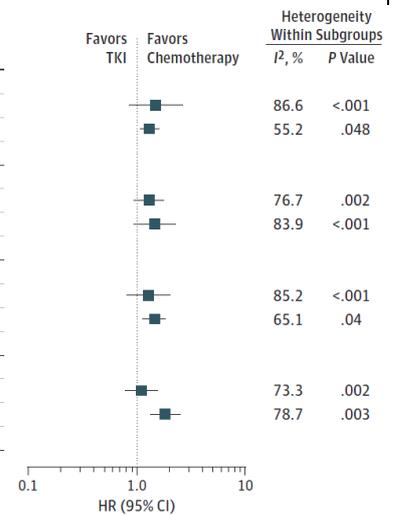


Figure 4. Subgroup Analyses for Progression-Free Survival According to the Line of Treatment (First vs Second or Later), EGFR TKI Agents, Ethnicity, and EGFR Mutation Analysis Methods for Patients With WT EGFR

4. 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.

5. Anmerkungen der Autoren:

- a large number of trials had available data on the EGFR 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

Lee CK et al., 2013 [13]. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis

1. Fragestellung

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.

2. Methodik

Population: advanced NSCLC patients with and without EGFR mutations

Intervention: EGFR-TKIs monotherapy, EGFR-TKIs and chemotherapy

Komparator: chemotherapy, placebo, best supportive care

Endpunkt: PFS, OS

Methode: systematic review and meta-analysis of RCTs

Suchzeitraum: 2004 bis 2012

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n=14 570)

Bewertung der Studienqualität der Primärstudien: k.A.

3. Ergebnisdarstellung

EGFR mutation status, as determined by mutation analysis only, was known for at least 31% (n = 4473) of trial patients.

Zweitlinientherapie (7 trials)

Among the seven secondline and subsequent treatment trials, five compared EGFR-TKIs as monotherapy vs chemotherapy and two were placebo-controlled studies (Anmerkung FB Med: davon drei zu Erlotinib: TITAN und TAILOR für Direktvergleich; BR.21 für Placebovergleich)

Overall survival:

- test interaction for treatment and EGFR mutation status was not statistically significant (second-line or subsequent therapy: p = .37)
- no statistically significant difference between EGFR-TKI-based therapy and other therapy. Neither for EGFRmut+ patients nor for EGFRmut- patients

EGFRmut⁺ (secondline/subsequent therapy)

| | |
|--------------------------|----------------------------|
| ISEL | 0.33 (0.04 to 2.48) |
| BR21 | 0.55 (0.25 to 1.20) |
| INTEREST | 0.83 (0.41 to 1.68) |
| V-15-32 | 4.66 (0.46 to 47.40) |
| TITAN | 1.19 (0.12 to 11.64) |
| Subtotal (95% CI) | 0.74 (0.45 to 1.19) |

EGFRmut⁻ (secondline/subsequent therapy)

| | |
|--------------------------|----------------------------|
| ISEL | 1.16 (0.79 to 1.71) |
| BR21 | 0.74 (0.52 to 1.05) |
| INTEREST | 1.02 (0.78 to 1.33) |
| V-15-32 | 0.60 (0.12 to 2.98) |
| TITAN | 0.85 (0.59 to 1.22) |
| Subtotal (95% CI) | 0.93 (0.79 to 1.10) |

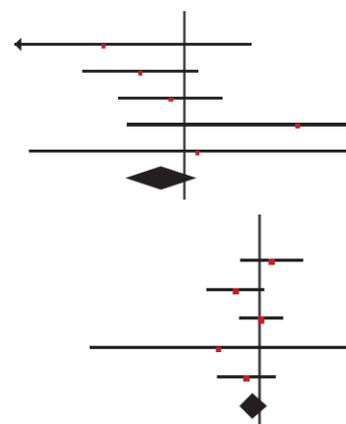


Figure 4. Forest plot of hazard ratios comparing overall survival in subgroups of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive (EGFRmut⁺) and EGFR mutation-negative (EGFRmut⁻) patients who received EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) vs control.

PFS:

- test of interaction between treatment and EGFR mutation status statistically significant (second-line or subsequent treatment: $p < .001$).

In EGFRmut+ patients, EGFR-TKIs treatment was associated with a lower risk of disease progression in the second-line or subsequent treatment (HR = 0.34; 95% CI = 0.20 to 0.60; $P < .001$).

In EGFRmut- patients, EGFR-TKIs did not show a treatment advantage in the front-line setting or beyond.

EGFR-TKIs treatment was statistically significantly inferior to chemotherapy in second-line or subsequent therapy (HR = 1.23; 95% CI = 1.05 to 1.46; $P = .01$).

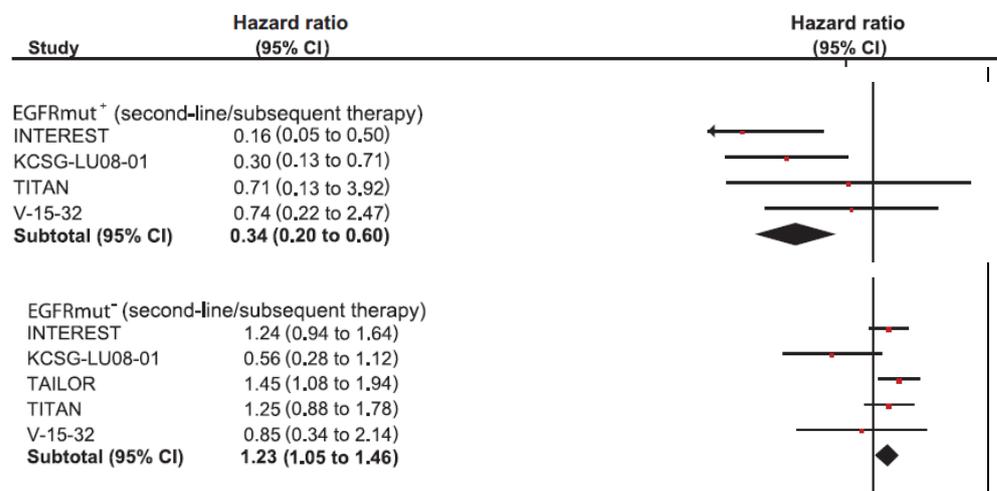


Figure 2. Forest plot of hazard ratios comparing progression-free survival in subgroups of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive (EGFRmut+) and EGFR mutation-negative (EGFRmut-) patients who received EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) vs control.

Fazit der Autoren: EGFR-TKIs therapy statistically significantly delays disease progression in EGFRmut+ patients but has no demonstrable impact on OS. EGFR mutation is a predictive biomarker of PFS benefit with EGFR-TKIs treatment in all settings. These findings support EGFR mutation assessment before initiation of treatment. EGFR-TKIs should be considered as front-line therapy in EGFRmut+ advanced NSCLC patients.

Hinweise durch FB Med:

- nur Angaben zum Anteil der Adenokarzinome vorhanden

Li N et al., 2014 [15].
Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line

1. Fragestellung

We performed this meta-analysis to compare the efficacy and safety of EGFR-TKIs vs. chemotherapy as second-line treatment for pretreated advanced NSCLC. ... Preplanned subgroup analyses to explore potential effect on PFS, OS based on EGFR mutation status were scheduled.

Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

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 (%) | Jadad 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 | |
| V15-32, 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 | |
| ISTANA, 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.

Drei Studien zu Erlotinib: jeweils mit gekanntem EGRF Mutationsstatus

- TITAN 2012 (Ciuleanu et al): EGFR mut pos: 2-3.5%
- HORG 2013 (Karampeazis et al.): EGFR mut pos: 8-10%
- DELTA 2013 (Okano et al): EGFR mut pos: 27-40%

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; $I^2 = 55,7\%$, p (heterogeneity) = 0,046 - significantly improved
 - TITAN 2012: 1,25 [0,88;1.78]

- DELTA 2013 1,45 [1.09;1.94] →in favour of chemotherapy
- 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
- TITAN 2012: 0.71 [0,13;3.97]

OS, ORR

- results of main and subgroup analyses equal
EGFR mutation negative patients TITAN 2012: 0.85 [0.59;1.22]
EGFR mutation positive patients TITAN 2012: 1.19 [0.12;11.49]

grade 3–4 toxicities

- EGFR-TKIs: more grade 3–4 rash, less fatigue/asthenia disorder, leukopenia, thrombocytopenia

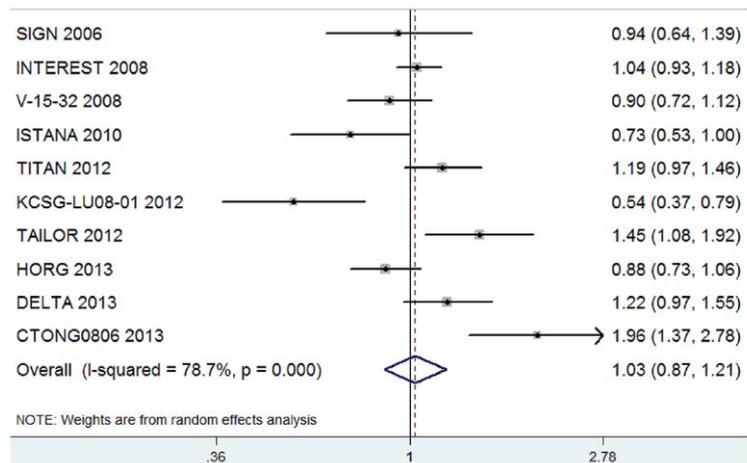


Figure 2. Comparison of PFS between EGFR-TKIs and chemotherapy.
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g002

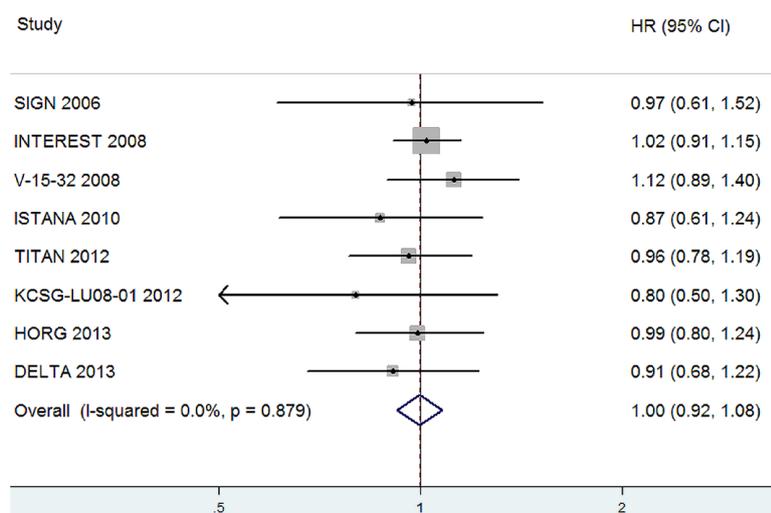


Figure 3. Comparison of OS between EGFR-TKIs and chemotherapy.
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g003

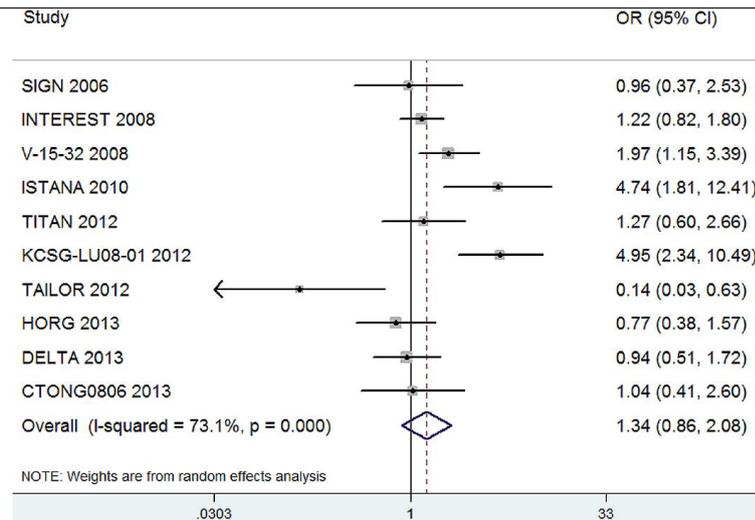


Figure 4. Comparison of ORR between EGFR-TKIs and chemotherapy.
doi:10.1371/journal.pone.0102777.g004

4. 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.*

5. Hinweise durch FB Med:

- *no evidence of publication bias exists*

Li X t al., 2014 [16].

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

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

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.

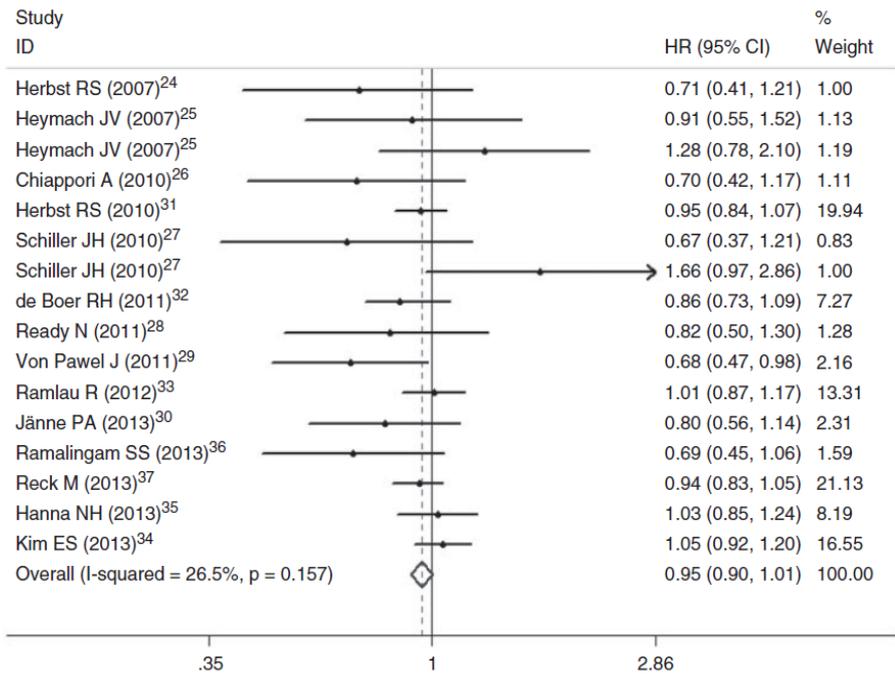
| First Author (Year) | Phase | Treatment | No. of patients | Overall Response Rate (%) | Disease Control Rate (%) | Median PFS (months) | Median OS (months) |
|------------------------------------|-------|---------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|
| Herbst RS (2007) ²⁴ | II | Doc/Pem + Pla | 41 | 12.2 | 39 | 3.0 | 8.6 |
| | | Doc/Pem + Bev | 40 | 12.5 | 52.5 | 4.8 | 12.6 |
| Heymach JV (2007) ²⁵ | II | 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 |
| | | Pem + Pla | 80 | 2.6 | 48.7 | 3.0 | 7.4 |
| Chiappori A (2010) ²⁶ | II | Pem + Enz | 80 | 3.9 | 49.4 | 3.0 | 9.6 |
| | | Doc + Pla | 697 | 10 | 55 | 3.2 | 9.9 |
| Herbst RS (2010) ³¹ | III | Doc + Van | 694 | 17 | 60 | 4.0 | 10.3 |
| | | Pem | 50 | 4 | 36 | 2.7 | 7.9 |
| Schiller JH (2010) ²⁷ | II | 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 = doctaxel; 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.

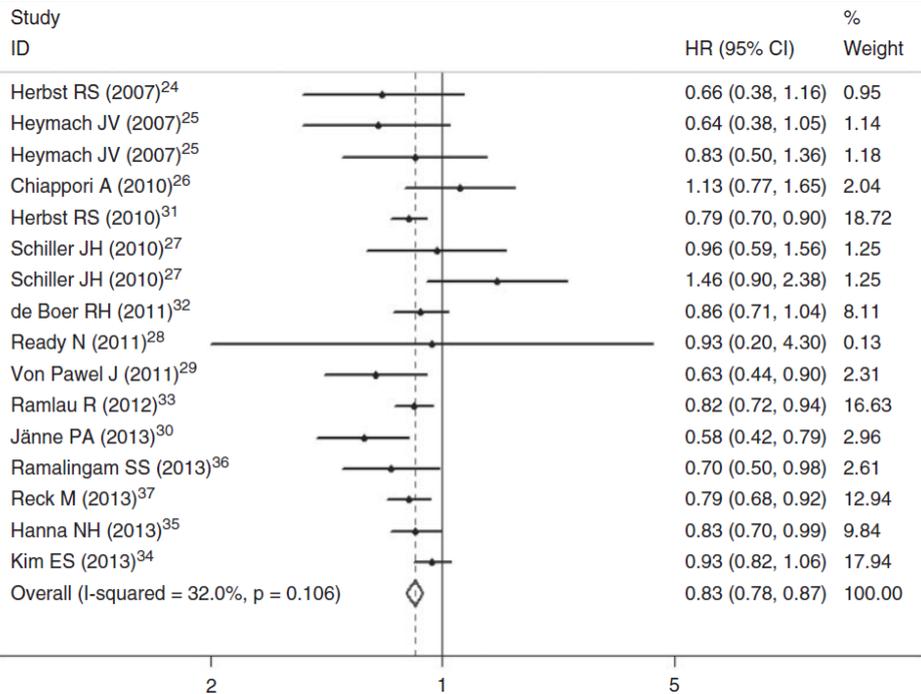
Table 2. Characteristics of studies in the meta-analysis.

| 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 |
| Heymach JV (2007) ²⁵ | CT + bevacizumab | VEGF | 63.5 | 42.5 | 85 | 0 |
| | CT | | 58 | 34 | 90.2 | 26.8 |
| Chiappori A (2010) ²⁶ | CT + vandetanib | VEGFR/EGFR/RET | 61 | 50 | 83.3 | 28.6 |
| | CT + vandetanib | VEGFR/EGFR/RET | 66 | 43 | 90.9 | 31.2 |
| Herbst RS (2010) ³¹ | CT | | 62.1 | 32.5 | 85.9 | 22.5 |
| | CT + enzastaurin | PKC/PKB | 60.7 | 32.5 | 85.9 | 33.8 |
| Schiller JH (2010) ²⁷ | CT | VEGFR/EGFR/RET | 59 | 32 | 75 | 23 |
| | CT + vandetanib | VEGFR/EGFR/RET | 59 | 28 | 77 | 27 |
| de Boer RH (2011) ³² | CT | | 61 | 34 | NR | 36 |
| | CT + matuzumab | EGFR | 62 | 31 | NR | 22 |
| Ready N (2011) ²⁸ | CT + matuzumab | EGFR | 63 | 43 | NR | 36 |
| | CT | | 60 | 38 | 81 | 22 |
| Von Pawel J (2011) ²⁹ | CT + vandetanib | VEGFR/EGFR/RET | 60 | 38 | 78 | 21 |
| | CT | | 59.5 | 25 | 83 | 60 |
| Ramlau R (2012) ³³ | Doc + AT101 | Bcl-2 family | 58 | 21 | 75 | 53 |
| | CT | | 61 | NR | NR | 0 |
| Jänne PA (2013) ³⁰ | CT + erlotinib | EGFR | 64 | NR | NR | 0 |
| | CT | | 59.6 | 34.4 | NR | 0 |
| Ramalingam SS (2013) ³⁶ | CT + aflibercept | VEGR | 59.6 | 33.1 | NR | 0 |
| | CT | | 59 | 53 | 88 | 14 |
| Reck M (2013) ³⁷ | CT + selumetinib | MEK1/MEK2 | 59.5 | 52 | 89 | 7 |
| | CT | | 60 | 44 | 75 | 0 |
| Hanna NH (2013) ³⁵ | CT + ganetespib | HSP90 | 60 | 44 | 75 | 0 |
| | CT | | NR | 27.3 | 76.6 | 42.2 |
| Kim ES (2013) ³⁴ | CT + nintedanib | VEGFR/PDGFR | NR | 27.3 | 74.8 | 42.7 |
| | CT | | 59 | 42.2 | 66.1 | 0 |
| | CT + nintedanib | VEGFR/PDGFR | 60 | 44.8 | 69.1 | 0 |
| | CT + cetuximab | EGFR | 65 | 40.2 | NR | 26 |
| | | | 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.

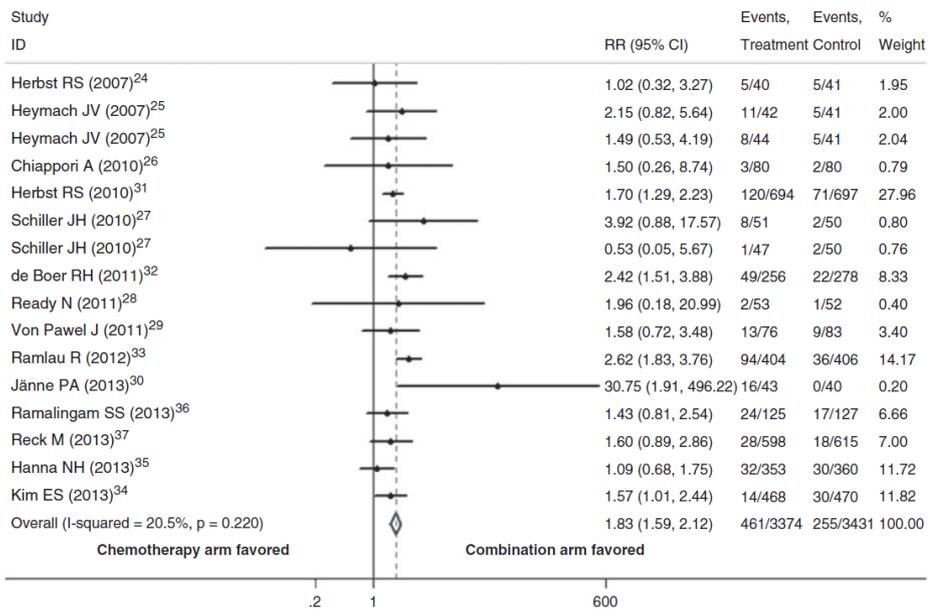


Figure 4. Forest plot of objective response rate of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.

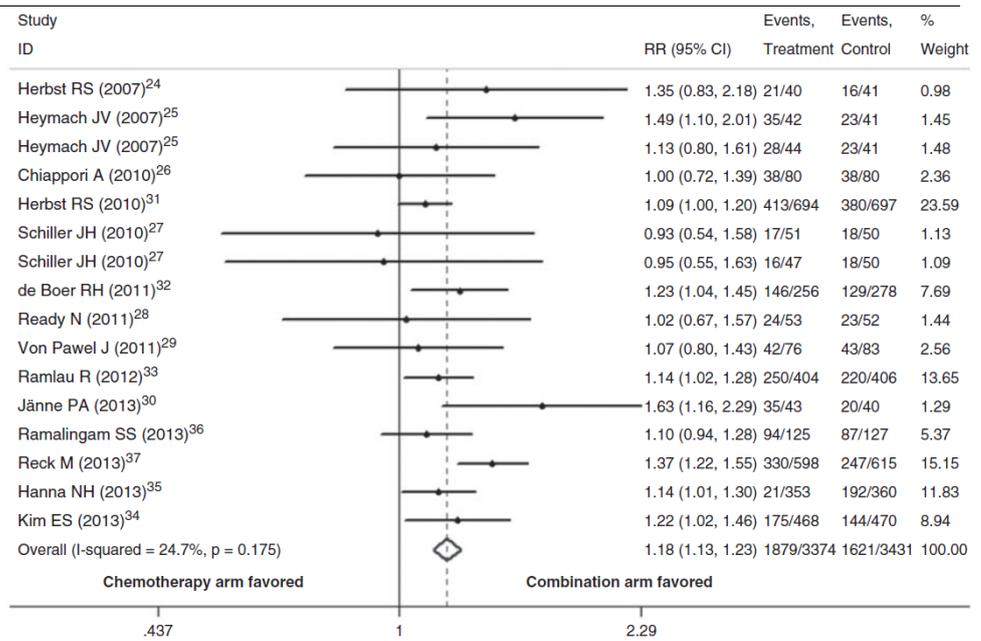
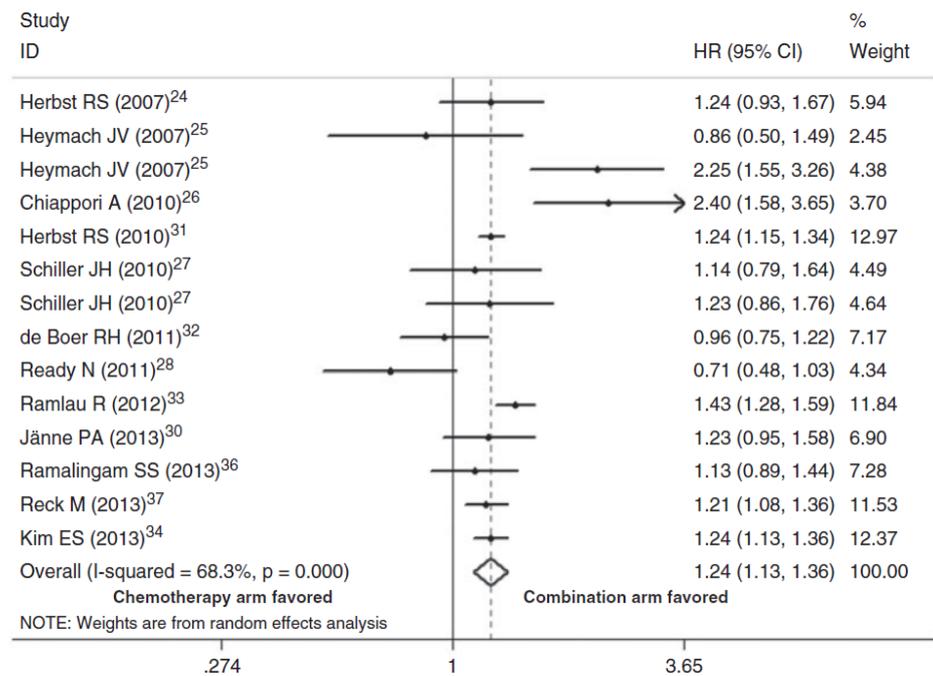


Figure 5. Forest plot of disease control rate of patients treated with chemotherapy arm versus combination arm.



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. 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.*

Pan G et al., 2013 [18].

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

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. Mindestens 2. Linie

Intervention: doublets (erlotinib plus another targeted drugs)

Komparator: erlotinib

Endpunkte: OS, ORR, DCR (disease control rate), side effects

Suchzeitraum: Bis 11/2012, nur RCTs

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 (2100 Patienten)

Qualitätsbewertung der Studien: 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.

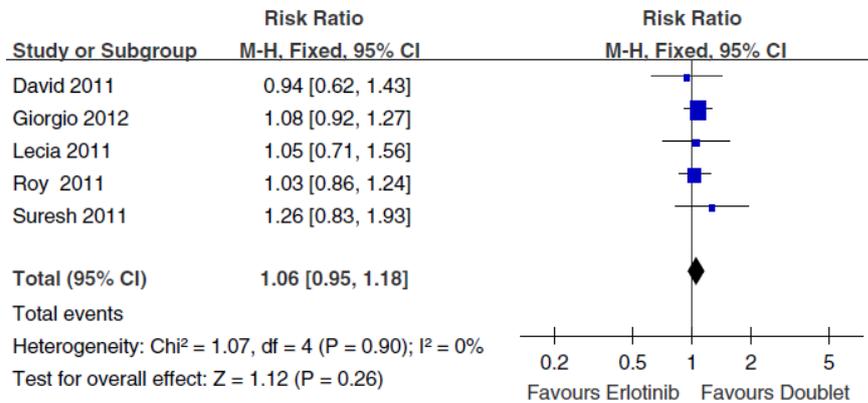
Table 1 Main characteristics of the five studies included in the meta-analysis

| | 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 overall 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) + sorafinib (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 | 5/1480 | 206/480 | 192/480 |
| 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 | 22/84 | 32/84 |
| 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 | 38/319 | 136/319 | 134/319 |
| 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 | 60/114 | 48/114 |

Effects: fixed effect models

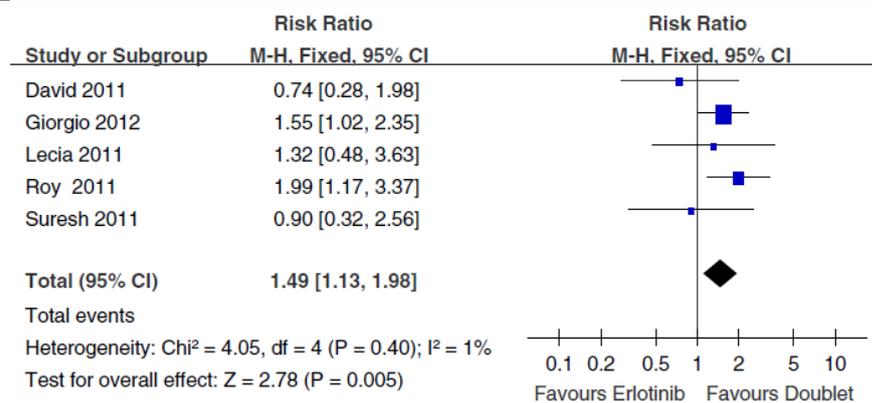
OS

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)



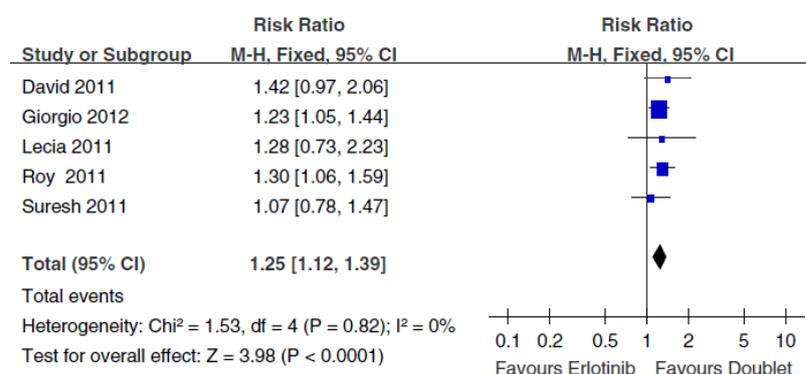
ORR

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.

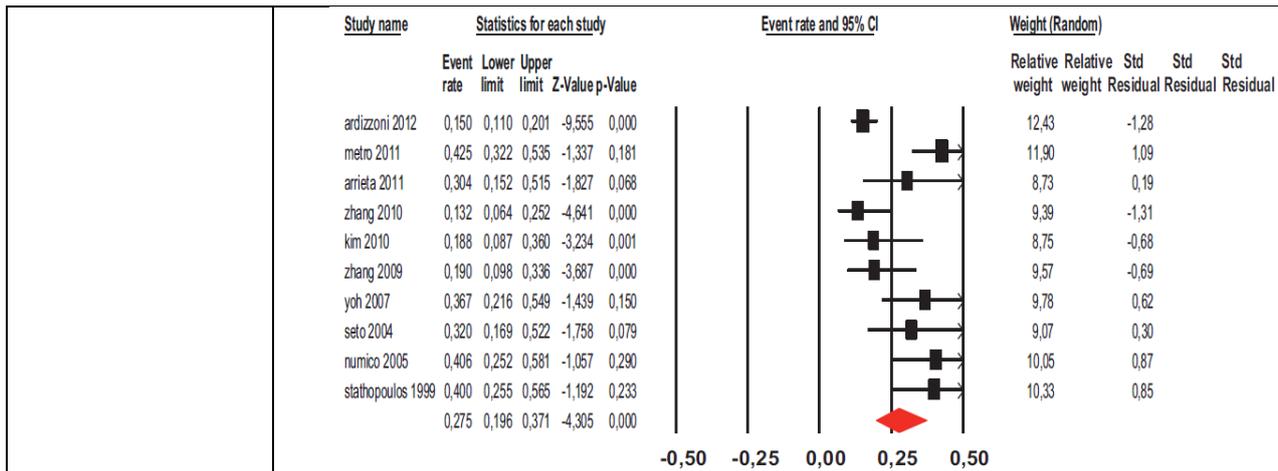
4. Fazit der Autoren: *The results of this systematic review suggest that patients with advanced NSCLC might benefit from doublet-targeted therapy based on erlotinib compared to erlotinib alone. However, an individual patient data systematic review and meta-analysis are needed to give us a more reliable assessment of the size of benefits and to explore whether doublet therapy may be more or less effective for particular types of patients.*

Petrelli F et al., 2013 [19].
Platinum rechallenge in patients with

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-

| | |
|--|---|
| <p>advanced NSCLC: A pooled analysis</p> | <p>line (platinum-based) failure.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with advanced NSCLC</p> <p>Intervention: second-line, platinum-based doublets, containing PEM or TAX agents</p> <p>Endpunkte: OS or PFS and RR</p> <p>Studiendesign: prospective clinical trials, minimum of 10 patients</p> <p>Suchzeitraum: between 1998 and 2012</p> <p>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.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n = 607)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Therapielinie:</u></p> <p>Zweitlinie: (n = 364), Drittlinie oder mehr: n = 243 (40 %)</p> <p><u>Studiendesign:</u> 5 phase II trials, 3 prospective series, 1 prospective study, 2 retrospective analysis</p> <p><u>Therapieschemen:</u> Carboplatin/PEM, Carboplatin/Gemcitabin oder PEM, platinbasiert/PEM, Cisplatin/DOC, Carboplatin/Paclitaxel, Cisplatin/Paclitaxel</p> <p>Time to progression (1st line):</p> <p>0,8 – 13,7 month or 21,9 % -78,8 % > 6 month</p> <p>Zweitlinientherapie-Studien - Ergebnisdarstellung</p> <p>Response Rate (range) 15 – 40 %</p> <p><u>PFS (range):</u> 3,2 – 6,4 month</p> <p><u>OS (range):</u> 8,5 – 12,5 month</p> <p>Ergebnisdarstellung (gesamt):</p> <p>ORR</p> <p>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

overall median PFS 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 PFS/OS of 3,9/8,7 months for PEM- and 5,3/8,5 months for TAXs-doublets (p < 0,0001 for PFS).

Sensitivity testing:

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.

According to histology analysis, RR in PEM trials does not seem largely different in squamous (that represent 10–53% of patients) compared to not-squamous subtypes (as reported by Metro e Kim). However a systematic investigation was not possible for other trials.

4. Fazit der Autoren: *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 rechallenging containing PEM or TAXs. Response rate and median PFS appear better with TAXs-than with PEM-doublets.*

5. Hinweise durch FB Med:

- 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

Qi, WX et al., 2013 [20].
Overall Survival Benefits for

1. Fragestellung
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>Combining Targeted Therapy as Second-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell-Lung Cancer: A Meta-Analysis of Published Data.</p> | <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with pathologically confirmed of advanced NSCLC and previously treated</p> <p>Intervention: combined targeted therapy</p> <p>Komperator: erlotinib alone or erlotinib plus placebo</p> <p>Endpunkte: overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR), grade 3 or 4 adverse event (AEs)</p> <p>Suchzeitraum: 1980 bis 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (gesamt): 8 / 2 417 prospective phase II and III randomized controlled trials (RCTs)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score</p> <p>Heterogenitätsuntersuchungen: χ^2-based Q statistic used, considered statistically significant when p (heterogeneity) $< 0,05$ or $I^2 > 50\%$, if existed, data analyzed by REM (the DerSimonian and Laird method)</p> <p>„Publication bias“-Berechnung: Begg and Egger tests: no evidence of publication bias</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>4. Fazit der Autoren: <i>With the available evidence, combining targeted therapy seems superior over erlotinib monotherapy as second-line treatment for advanced NSCLC. More studies are still needed to identify patients who will most likely benefit from the appropriate combining targeted therapy.</i></p> |
|--|---|

| | |
|---|---|
| <p>Shi L et al., 2014 [22].</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</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>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 Intervention: Gefitinib oder Erlotinib Komparator: Platinbasierte Chemotherapie, Pemetrexed, Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin oder Placebo Endpunkte: Overall incidence of interstitial lung disease (ILD) Suchzeitraum: Januar 2000 bis Oktober 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 29 RCTs (15 618), davon 8 in der Zweit- oder Drittlinie Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score 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%). When stratifying patients for their treatment line, we observed an RR of all-grade ILD events of 1.85 (95% CI, 1.13–3.00) for firstline patients and an RR of 1.36 (95% CI, 0.92–2.00) for non-first line patients. No significant difference was found between the groups stratified by treatment line (P = 0.333).</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>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.</i></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. 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</p> |
|---|---|

| | |
|---|---|
| | <p>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>Tassinari et al., 2012 [24].</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.</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 Intervention: Any novel treatment (Chemotherapie oder EGFR-Inhibitor) Komparator: Every 3 weeks docetaxel Endpunkte: One year survival rate (primär); Lebensqualität und Sicherheit (sekundär) Suchzeitraum: Bis Juni 2010 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 Phase III Studien (3 355) Qualitätsbewertung der Studien: Nicolucci Score Heterogenitätsuntersuchungen: Wurde untersucht</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>One year survival rate (primär)</p> <p>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.</p> <p>QoL</p> <p>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).</p> <p>AEs</p> |

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. 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:

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.

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.

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>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 [25].</p> <p>Is Consolidation Chemotherapy after Concurrent Chemo-Radiotherapy Beneficial for Patients with Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer? A Pooled Analysis of the Literature.</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 Intervention: Consolidation therapy (CT+) Komparator: No Consolidation therapy (CT-) Endpunkte: Medianes Gesamtüberleben; Toxizität Suchzeitraum: Bis Dezember 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 41 RCTs (3 479) Qualitätsbewertung der Studien: k.A. 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. Fazit der Autoren: <i>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.</i></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>Xiao Y-Y et al., 2013 [28].</p> <p>Chemotherapy</p> | <p>1. 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>plus multitargeted antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy alone in advanced NSCLC: a meta-analysis of randomized controlled trials.</p> | <p>2. Methodik:</p> <p>Systematische Literaturrecherche bis 2011</p> <p>Population: Patients with advanced NSCLC (Erst- und Zweitlinientherapie)</p> <p>Intervention: Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI vs.</p> <p>Komparator: chemotherapy alone</p> <p>Endpunkte: PFS (primary endpoint), ORR, OS, toxic effects (secondary endpoints)</p> <p>Eingeschlossene Studien (Patienten): 6 (3 337)</p> <p>Gesamt 6 Studien (3337 Patienten). Zweitlinientherapie: 3 Studien (2 052) (jeweils mit 5 Punkten JADAD-Score bewertet)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale</p> <p>3. Ergebnisse:</p> <p>Die Ergebnisse wurden nicht getrennt nach Erst- oder Zweitlinientherapie dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: 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). • OS: No significant difference between the chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI and chemotherapy alone groups with no significant heterogeneity. • ORR: Chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI significantly improved the ORR (RR 1.71, 95 % CI1.43–2.05). 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 (OR2.78, 95 % CI 2.37–3.26; OR1.92, 95 % CI1.65–2.24; OR2.90, 95 % CI2.19–3.84, respectively). • The risks of nausea and vomiting were higher in patients receiving chemotherapy alone than in those receiving chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI (OR0.71, 95 % CI0.60–0.83; OR0.75, 95 % CI0.61–0.92, respectively). • The risk of hemorrhage, fatigue, cough, constipation, anorexia and alopecia were comparable between two groups (OR1.27, 95 % CI 0.98–1.56; OR0.95, 95 % CI0.82–1.11; OR1.08, 95 % CI 0.87–1.34; OR0.95, 95 % CI0.78–1.17; OR1.12, 95 % CI 0.95–1.33; OR0.91, 95 % CI0.75–1.11, respectively). <p>Aus der Diskussion: In general, chemotherapy plus multitargeted antiangiogenic TKI showed an advantage over chemotherapy alone in terms of ORR and PFS, despite the toxicities being comparable, but the</p> |
|---|---|

| | |
|--|---|
| | <p>clinical benefit and toxicities of the different multitargeted antiangiogenic TKI therapies were not equal. For example, in contrast to other multitargeted antiangiogenic TKI, in the ESCAPE study, the addition of sorafenib to chemotherapy had no clinical benefit, the PFS was 4.6 months in the paclitaxel and carboplatin plus sorafenib group and 5.4 the months in paclitaxel and carboplatin group, <u>and there was increased mortality in the sorafenib arm in patients with squamous histology (HR1.85; 95 % CI 1.22–o 2.81); this study was terminated after interim analysis.</u></p> <p>4. Fazit der Autoren: 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>Yang X et al., 2014 [29]. The efficacy and safety of EGFR inhibitor monotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review</p> | <p>1. Fragestellung Efficacy of (EFGR-TKIs: gefitinib or erlotinib) monotherapy in previously treated non-small-cell lung cancer (NSCLC)</p> <p>2. Methodik Population: advanced NSCLC Intervention: gefitinib or erlotinib Komparator: placebo or BSC Endpunkte: PFS and OS Suchzeitraum: December 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14/8 970 (3 front-line, 2 second-line, 9 maintenance) Qualitätsbewertung der Studien: scrutinized – no further information Heterogenitätsuntersuchungen: 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 „Publication bias“: plotting the HRs against their standard errors, Begg-adjusted rank correlation test and Egger regression asymmetry test performed</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <u>OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HR (EGFR-TKIs mono vs. placebo) 0,88, 95 % KI 0,82 – 0,96, $I^2 = 50.5\%$ - significantly increased |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> patients with EGFR mutation positive had more pronounced benefit second-line therapy group: HR 0,80; 95 % KI 0,63 – 1,01; $I^2 = 74,6\%$, $p = 0,047$ EGFR-mutation patients: HR 0,987; 95 % KI 0,881 – 1,105; $I^2 = 12,8\%$, $p = 0,330$ <p><u>PFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HR (EGFR-TKIs) 0,71, 95 % KI 0,63 – 0,81, $I^2 = 81,2\%$ 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. Fazit der Autoren: <i>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.</i></p> <p><i>Anmerkung FB Med: Nur eine Studie relevant für Erlotinib in der Zweitlinie = Shepherd (2005) → Erlotinib vs. Placebo (Zulassungsstudie BR.21) → Ergebnisse dieser Studie in einer Sgruppenanalyse dargestellt → nicht relevant, da Vergleich von Gefitinib vs. Placebo mit eingeschlossen</i></p> |
| <p>Zhao N et al., 2014 [30].</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</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</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>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 (EGFR-TKIs vs. chemotherapy)</u></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 erlotinib vs. chemotherapy: HR 1,37; 95 % KI 1,16 – 1,63, $p = 0,0003$ TITAN 2012: HR 1,25; 95% KI 0,88 – 1,78 DELTA 2013: HR 1,44; 95% KI 1,08 – 1,92 TAILOR 2013: HR 1,39; 95% KI 1,06 – 1,82 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 erlotinib vs. chemotherapy: HR 1,02; 95% KI 0,83 – 1,26, $p = 0,84$ TITAN 2012: HR 0,85; 95% KI 0,59 – 1,22 DELTA 2013: HR 0,98; 95% KI 0,69 – 1,39 TAILOR 2013: HR 1,28; 95% KI 0,89 – 1,84 <p>4. Fazit der Autoren: 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>Amerkung FB Med: EGFR-Expression nicht berücksichtigt</i></p> |
| <p>Zhong N et al., 2013 [31].</p> <p>Chemotherapy Plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A</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> |

Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [31]

Komparator: BSC alone

Endpunkte: OS or treatment-related mortality

Suchzeitraum: Nicht angegeben

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 RCTs (4 135)

Qualitätsbewertung der Studien: The quality of the trials was assessed by pre-defined criteria using Jadad score

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 (I²=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, I²=0%), leukopenia (RR, 11.49; 95%CI, 3.50–37.69; P<0.001, I²=14%), anemia (RR, 3.85; 95%CI, 1.58–9.38; P=0.003, I²=12%), infection (RR, 2,10; 95%CI, 1,04–4.25; P=0.04, I²=10%), nausea/vomiting (RR, 3.82; 95%CI, 1.31–11.14; P=0.01, I²=47%), alopecia (RR, 15.84; 95%CI, 1,05–239.49; P00.05, I²=80%), and ankle

| | |
|---|---|
| | <p>swelling (RR, 2,64; 95%CI, 1.61–4.33; P<0.001, I²=0%). No other significant differences were identified between the effects of chemotherapy plus BSC and BSC alone.</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>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.</i></p> <p>Limits:</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Fourth, data on progression-free survival were rarely available in these trials; therefore, no conclusions could be drawn.</p> <p>5. Hinweise der FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Suchzeitraum angegeben • Es wird nicht dargestellt, welche Interventionen unter BSC subsummiert waren • Keine Information zu Therapielinie |
| <p>Jin et al., 2014 [12]. Meta-Analysis to Assess the Efficacy and Toxicity of Docetaxel-Based Doublet Compared with Docetaxel Alone for Patients with</p> | <p>1. Fragestellung The goal of this meta-analysis was to assess the efficacy and toxicity of docetaxel-based doublet compared with docetaxel alone for patients with advanced NSCLC who failed to improve with first-line treatment.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Previously treated patients with locally advanced or metastatic NSCLC</p> <p><u>Intervention:</u> Docetaxel-based doublet</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Advanced NSCLC who Failed First-Line Treatment.</p> | <p><u>Komparator:</u> Single-agent docetaxel</p> <p><u>Endpunkt:</u> Overall survival, progression-free survival (PFS), objective response rate, disease control rate, grade 3 or 4 adverse events</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> All randomized trials evaluating the effect of the combined regimen of docetaxel and other drugs were eligible for inclusion. Two investigators independently searched the Pub Med database, Cochrane Controlled Trials Register via the Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov. The search was limited to randomized controlled trials or clinical trials. Kein Suchzeitraum angegeben!</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 12 Studien mit 2680 Patienten. Darunter 1351 mit einer Docetaxel-basierenden Kombinationstherapie und 1319 Patienten mit einer Docetaxel Monotherapie.</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> All of the studies were published in peer-reviewed journals. Eight of the 12 included trials were Phase II trials and 4 were large, Phase III, randomized clinical studies. Four of the clinical trials used docetaxel combined with targeted treatment, including vandetanib, selumetinib, and cetuximab; 4 studies used docetaxel combined with anti-metabolic agents, including capecitabine, gemcitabine, and S-1; and the other 4 trials used docetaxel combined with oxaliplatin, carboplatin, and irinotecan. No publication bias was observed.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>ORR and Disease Control Rate:</u> The pooled OR for ORR showed that the docetaxel-based doublet group significantly improved ORR more than the docetaxel monotherapy group (OR: 1.73 [95%CI: 1.37–2.18]; P < 0.01). There was no significant heterogeneity.</p> <p><u>PFS and OS:</u> Only 2 studies reported results for PFS and OS. From the rest of the studies, PFS and OS were estimated from survival curves. There was a statistically significant benefit regarding PFS and OS in the combined regimen (PFS: HR: 0.79; 95%CI: 0.71-0.89; p < 0.01; I² = 47% / OS: HR: 0.89; 95%CI: 0.83-0.96; p < 0.01; I² = 22%).</p> <p><u>PFS and OS by Drug Type:</u> Docetaxel combined with oxaliplatin, carboplatin and irinotecan: In this cohort, the docetaxel combined regimen had no advantage over docetaxel monotherapy in either PFS or OS.</p> <p><u>Grade 3 and Higher Toxicities:</u> There was a higher incidence of grade 3 or 4 thrombocytopenia (RR: 4.84 [95%CI: 1.98–11.83]; P < 0.01) and diarrhea</p> |
|--|---|

| | |
|--|---|
| | <p>(RR:1.82 [95% CI, 1.22–2.73]; P < 0.01) in the docetaxel-based doublet group. There were no differences in grade 3 or 4 anemia, neutropenia, fatigue, nausea, or vomiting between the 2 arms.</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>Based on the available evidence, docetaxel-based doublet therapy seems superior to docetaxel monotherapy as a second-line treatment for advanced NSCLC. More studies should focus on combining docetaxel with targeted therapy to identify patients who will most likely benefit from the appropriate combination targeted therapy.</i></p> <p>5. Anmerkungen der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The analysis was based on summary data rather than individual patient data, which tends to overestimate treatment effects. • Because most of the HRs and 95% CIs for PFS and OS of the included trials were estimated from survival curves (rather than obtained directly from the article), there might be some errors in the results regarding PFS and OS |
| <p>Vale et al., 2015 [26]</p> <p>Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials.</p> | <p>1. Fragestellung</p> <p>Assessment of the effect of TKIs as second-line therapy and maintenance therapy after first-line chemotherapy in two systematic reviews and meta-analyses, focusing on patients without EGFR mutations.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR, Included trials: patients with advanced NSCLC irrespective of sex, age, histology, ethnicity, smoking history, or EGFR mutational status.</p> <p><u>Intervention/ Komparator:</u></p> <p>For the systematic review of second-line treatment, trials should have compared a TKI (erlotinib or gefitinib) versus chemotherapy after first-line chemotherapy.</p> <p>For maintenance treatment, trials should have compared a TKI (erlotinib or gefitinib) versus no TKI after first-line chemotherapy.</p> <p><u>Endpunkt:</u> PFS (primary endpoint); OS</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> Systematic searches¹⁶ were conducted in MedLine, EMBASE, Cochrane CENTRAL, clinical trials registers (PDQ, ClinicalTrials.gov), and relevant conference proceedings. We also searched reference lists of relevant randomized controlled trials (RCTs) and clinical reviews. Keine Zeitangabe!</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> We identified 25 potentially eligible RCTs, of TKIs as second-line treatment (n = 18) and maintenance treatment (n = 7)</p> |

Qualitätsbewertung der Studien:

- Tyrosine Kinase Inhibitor Versus Chemotherapy in the Second-Line Setting:
No trials were judged to be at high risk for any of the domains assessed
- Maintenance TKI Versus No Active Treatment
Five trials were judged to be at low risk of bias for allocation concealment, sequence generation, and blinding. One trial was at low risk of bias for all domains except for sequence generation and allocation concealment, which were unclear. No trials were identified as being at high risk of bias.

3. Ergebnisdarstellung

Tyrosine Kinase Inhibitor Versus Chemotherapy in the Second-Line Setting

Results were based on the 14 remaining eligible trials (4388 patients, 98% of total randomized)

Trials compared TKIs with either docetaxel or pemetrexed chemotherapy and were conducted between 2003 and 2012.

- Randomized patients had good performance status (0-2) and median age ranged from 54.5 to 67.5 years (range, 20-88 years).
- Most were men and either current or former smokers.
- One trial included considerably more women (85%) and only never-smokers.
- Three trials randomized patients with wild type EGFR exclusively.
- Five trials evaluated EGFR mutation status using a range of methods (including DAKO EGFR Pharma DX and Eppendorf Piezo-electric microdissector).
- Mutation status was not evaluated in 5 trials.
- Twelve trials (3963 patients, 90% of total) reported PFS and 14 trials (4355 patients, 99% of total) reported OS.

Trial and Patient Characteristics (Based on All Randomized Patients):

| Trial/ Patient n | TKI vs. Control | Patients With Known EGFR Status (% of Total Randomized) | EGFR Mutation, n (% of Total With Known Status) | EGFR Wild Type, n (% of Total With Known Status) |
|--|--|---|---|--|
| Trials of Second-Line Treatment | | | | |
| SIGN ²⁶ / 141 | Gefitinib vs. Docetaxel | NR | NR | NR |
| V-15-32 ²⁷ / 489 (387a) | Gefitinib vs. Docetaxel | 57 (12) | 31 (55) | 26 (45) |
| Herbst et al ²⁸ / 79 | Erlotinib vs. Docetaxel or pemetrexed with bevacizumab | 30 (38) | 1 (3) | 29 (97) |
| INTEREST ²⁹ / 1466 (1316a) | Gefitinib vs. Docetaxel | 267 (18) | 38 (14) | 229 (86) |
| ISTANA ³⁰ / 161 | Gefitinib vs. Docetaxel | NR | NR | NR |
| Li et al ³⁶ / | Gefitinib vs. | NR | NR | NR |

| | | | | |
|---|---|------------------|---------------------|------------------|
| 98 | Docetaxel | | | |
| TITAN ³¹ / 424 | Erlotinib vs. Docetaxel or pemetrexed | 160 (38) | 11 (7) | 149 (93) |
| HORG ³² / 332 | Erlotinib vs. Pemetrexed | NR | NR | NR |
| CTONG 0806 ^{9,b} / 157 | Gefitinib vs. Pemetrexed | 157 (100) | Only WT patients | 157 (100) |
| TAILOR ^{8,b} / 219 | Erlotinib vs. Docetaxel | 219 (100) | Only WT patients | 219 (100) |
| KCSG-LU08- 01 ³³ / 135 | Gefitinib vs. Pemetrexed | 71 (53) | 33 (46) | 38 (54) |
| PROSE ³⁴ / 263 | Erlotinib vs. Docetaxel or pemetrexed | 177 (67) | 14 (8) | 163 (92) |
| DELTA ³⁵ / 301 | Erlotinib vs. Docetaxel | 255 | 51 (20) | 199 (78) |
| Li et al ^{37,b} / 123 | Erlotinib Pemetrexed | 123 (100) | Only WT patients | 123 (100) |
| Total | N=4388 (4136) | 1516 (35) | 179 (12) | 1332 (88) |
| Trials of Maintenance Treatment | | | | |
| SATURN ³⁸ / 889 | Erlotinib vs. Placebo | 368 (41) | 40 (11) | 328 (89) |
| IFCT-GFPC 0502 (NCT00300586) ³⁹ / 310c | Erlotinib vs. Observation | 114 (37) | 8 (7) | 106 (93) |
| EORTC 08021 ⁴⁰ / 173 | Gefitinib vs. Placebo | NR | NR | NR |
| INFORM ⁴¹ / 296 | Gefitinib vs. Placebo | 79 (27) | 30 (38) | 49 (62) |
| SWOG S0023 ⁴² / 261 | Gefitinib vs. Placebo | NR | NR | NR |
| ATLAS ⁴³ ,d/ 768 | Erlotinib vs. Placebo | 347 (45)e | 52 (15) | 295 (85) |
| Total | N=2697 | 908 (34) | 130 (14) | 778 (86) |

Abbreviations: ATLAS = Avastin Tarceva Lung Adenocarcinoma Study; CTONG = Chinese Thoracic Oncology Group; DELTA = Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial; EGFR = epidermal growth factor receptor; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HORG = Hellenic Oncology Research Group; IFCT-GFPC = Partenariat Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie; INFORM = Iressa in NSCLC FOR Maintenance; INTEREST = IRESSA Non-small-cell lung cancer Trial Evaluating REsponse and Survival against Taxotere; ISTANA = Iressa as Second-line Therapy in Advanced NSCLC; KCSG = Korean Cancer Study Group; non-sq ¼ Non-Squamous; PROSE = Predicting Response to Second-Line Therapy Using Erlotinib; PS = performance status; SATURN = Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC; SIGN = Second-line Indication of Gefitinib in NSCLC; SWOG = South West Oncology Group; TAILOR = Tarceva Italian Lung Optimization Trial; TITAN = Tarceva In Treatment of Advanced NSCLC; TKI = tyrosine kinase inhibitor; WT = wild type.

aProgression-free survival analyses for patient number in parentheses, but patient characteristics reported for all patients.

bOnly randomized patients with wild type EGFR.

cThree-arm trial including 464 randomized patients but only 2 arms included here.

dIncludes bevacizumab in both arms.

eTotal for progression-free survival, total for overall survival is 345.

Berücksichtigte RCTs (Reihenfolge siehe Tabelle oben):

Trials of Second-Line Treatment:

26. Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, et al. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2006; 17:401-9.
27. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:4244-52.
28. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:4743-50.
29. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:744-52.
30. Lee DH, Park K, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small-cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1307-14.
36. Li H, Wang X, Hua F. Second-line treatment with gefitinib or docetaxel for advanced non-small-cell lung cancer [in Chinese]. *Chin J Clin Oncol* 2010; 37: 16-8.
31. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13:300-8.
32. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer* 2013; 119: 2754-64.
33. Ahn MJ, Sun JM, Kim SW, et al. Randomized phase III trial of gefitinib or pemetrexed as second line treatment in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01). *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl 2):s317 (abstract no O10.04).
9. Zhou Q, Cheng Y, Zhao MF, et al. Final results of CTONG 0806: a phase II trial comparing pemetrexed with gefitinib as second-line treatment of advanced nonsquamous NSCLC patients with wild-type EGFR. *J Thorac Oncol* 2013; 8(Suppl 2):S194 (abstract O15.07).
8. Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as secondline treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 981-8.
34. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:713-21.
35. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomised phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: docetaxel and erlotinib lung cancer trial (DELTA). *J Clin Oncol* 2014; 32:1902-8.
37. Li N, Ou W, Yang H, et al. A randomized phase 2 trial of erlotinib versus pemetrexed as second-line therapy in the treatment of patients with advanced EGFR wild-type and EGFR FISH-positive lung adenocarcinoma. *Cancer* 2014; 120:1379-86.

Trials of Maintenance Treatment:

38. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11:521-9.
39. Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3516-24.
40. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer* 2011; 47:2331-40.
41. Zhang L, Ma S, Song X, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in

patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:466-75.

42. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26:2450-6.

43. Kabbinar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, et al. Biomarker analyses from a randomized, placebo-controlled, phase IIIb trial comparing bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy for treatment of advanced non-small-cell lung cancer (ATLAS). *J Thorac Oncol* 2014; 9:1411-7.

PFS:

There was strong evidence of an interaction between the effect of TKIs and EGFR mutational status (interaction HR, 2.69; 95% confidence interval [CI], 1.37-5.29; P = .004; Figure 2A), with the benefit of treatment of TKIs evident only among patients with EGFR mutations. This was consistent across trials (heterogeneity P = .179; I² = 39%).

Results for patients with wild type EGFR were available for 9 trials and 1302 patients (30% of the total randomized in all trials). There was evidence of a detriment with TKIs compared with chemotherapy (HR, 1.31; 95% CI, 1.16-1.48; P < .0001), with some evidence of variation between the trial results (heterogeneity P = .09; I², 41%). However, the effect was fairly similar with a random-effects model (HR, 1.27; 95% CI, 1.08-1.51; P = .005).

Twelve trials including 3963 patients reported PFS for all patients, irrespective of EGFR status. Metaregression suggested a decreasing effect of TKIs with increasing proportions of wild type patients (P = .014). The treatment effect predicted by the model when 100% of patients had wild type EGFR favors chemotherapy (HR, 1.28; 95% CI, 1.08-1.53; P = .005), whereas when 100% of patients had EGFR mutations, the model predicted a benefit of TKIs (HR, 0.45; 95% CI, 0.25-0.80; P = .007)

No differences in the treatment effects of TKIs versus chemotherapy were observed when trials were subdivided according to chemotherapy used: docetaxel alone, pemetrexed alone, or docetaxel and pemetrexed (test for between-subgroup heterogeneity P = .30). There was a difference in the treatment effect according to the TKI used in all randomized patients (test for between-subgroup heterogeneity P = .008). However, when the analysis was adjusted to account for substantial heterogeneity within the group of trials using gefitinib (P < .0001; I², 82%), there was no longer evidence of this difference between the TKIs (metaregression P = .24; F ratio P = .18). Additionally, when the TKI type was taken into account in the metaregression, there was still evidence of a decreasing effect of TKIs with increasing proportions of patients with wild type EGFR (P = .043).

OS

Based on the available data, there was no evidence of an interaction between the effect of TKIs on OS and EGFR mutational status (interaction HR, 1.15; 95% CI, 0.60-2.18; P = .68. This relationship appeared

consistent across trials (heterogeneity $P = .37$; I^2 , 4%).

Maintenance TKI Versus No Active Treatment

6 trials were included (2697 randomized patients, 100% of total). Trials were conducted between 2001 and 2009 and compared TKIs with placebo^{38,40-43} or observation.

PFS:

Six trials (2672 patients; 99% of total randomized) reported PFS for all patients irrespective of EGFR mutation status. The metaregression suggested that treatment effect varied according to the proportion of patients with wild type EGFR ($P = .11$). When 100% of patients had wild type EGFR, the model suggested that there is no difference in PFS with TKIs compared with no active treatment (HR, 0.95; 95% CI, 0.65-1.38; $P = .78$), whereas when 100% of patients had EGFR mutations, a large benefit of TKIs was indicated (HR, 0.12; 95% CI, 0.02-0.66; $P = .015$). However, the metaregression was based on only 6 trials and was clearly limited.

Interaction Between Treatment Effect and Histology in Patients With Wild Type EGFR

There was a significant difference in effect between the 2 subgroups (interaction HR, 1.41; 95% CI, 1.11-1.80; $P = 0.004$) with little suggestion of variation between trials (heterogeneity $P = 0.347$; I^2 , 3.8%). We conducted an exploratory analysis to assess whether the benefit of TKIs in patients with wild type EGFR was related to histological type (adenocarcinoma/squamous cell carcinoma). Data were available for 4 trials and 2129 patients (1430 adenocarcinoma; 699 squamous/other nonadenocarcinoma). Benefits of TKI were observed for patients with squamous (HR, 0.77; 95% CI, 0.64-0.92; $P = 0.004$; I^2 , 0%; heterogeneity $P = 0.89$) and adenocarcinoma (HR, 0.59; 95% CI, 0.52-0.66; $P < .0001$; I^2 , 79%; heterogeneity $P = .002$).

OS:

Three trials reported OS according to mutation status. We found no evidence to suggest a difference in the effect of TKIs in patients with mutations compared with those with wild type disease (interaction HR, 1.40; 95% CI, 0.76-2.57; $P = .28$). This relationship was similar between the trials (heterogeneity $P = .49$; I^2 , 0%).

4. Fazit der Autoren: *There is still uncertainty regarding the best treatment option for the overwhelming majority of advanced NSCLC patients worldwide with wild type EGFR. However, based on these results, TKIs are not an appropriate second-line treatment for patients who are fit to receive chemotherapy, but might offer some scope as maintenance treatment.*

Leitlinien

| | |
|--|---|
| <p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2014 [21].</p> <p>Management of lung cancer.</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>Second line therapy</p> <p>In patients who are PS ≤ 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+)</p> <p>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.</p> <p>[Anmerkung FB-Med: Review bezieht sich EGRF Inhibitoren aus folgenden Quellen: 1) Zulassungsstudie von Erlotinib vs. Placebo Shepherd 2005 und 2) Thatcher 2005; in der Gefitinib vs. Placebo verglichen wird]</p> <p>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+)</p> <p>Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000;18(10):2095-103.</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</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>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, Wachters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009;27(11):1836-43.</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 [2].</p> <p>Non-small cell lung cancer</p> | <p>Fragestellung</p> <p>What is the optimal second-line therapy for patients with stage IV NSCLC?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>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</p> |

| | |
|------------------|---|
| <p>stage IV.</p> | <p>tumour team for final feedback and approval</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>bis 2013</p> <p>LoE/GoR:</p> <p>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>...</p> <p><u>Discussion and literature</u></p> <p>65. Kowalski DM, Krzakowski M, Ramlau R, Jaskiewicz P, Janowicz-Zebrowska A. Erlotinib in salvage treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: results of an expanded access programme in Poland. <i>Wspolczesna Onkol.</i> 2012;16(2):170-175. →squamous-cell (n = 23), adenocarcinoma (n = 20), or broncho-alveolar carcinoma (n = 2), keine Infos zu EGFR</p> <p>100. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med.</i> Jul 14 2005;353(2):123-132. →= Zulassungsstudie</p> <p>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. <i>J Thorac Oncol.</i> Jun 2008;3(6):590-598. → (gehört zu Shepherd)</p> <p>102. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens 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: <i>Oncol JT</i>, ed. Vol 52010.</p> |

→ EGFR-Expressionsstatus erfasst, keine signifikanten Unterschiede beim OS beobachtet (Gesamtpopulation als auch Subgruppe zum EGFR-Expressionstatus)

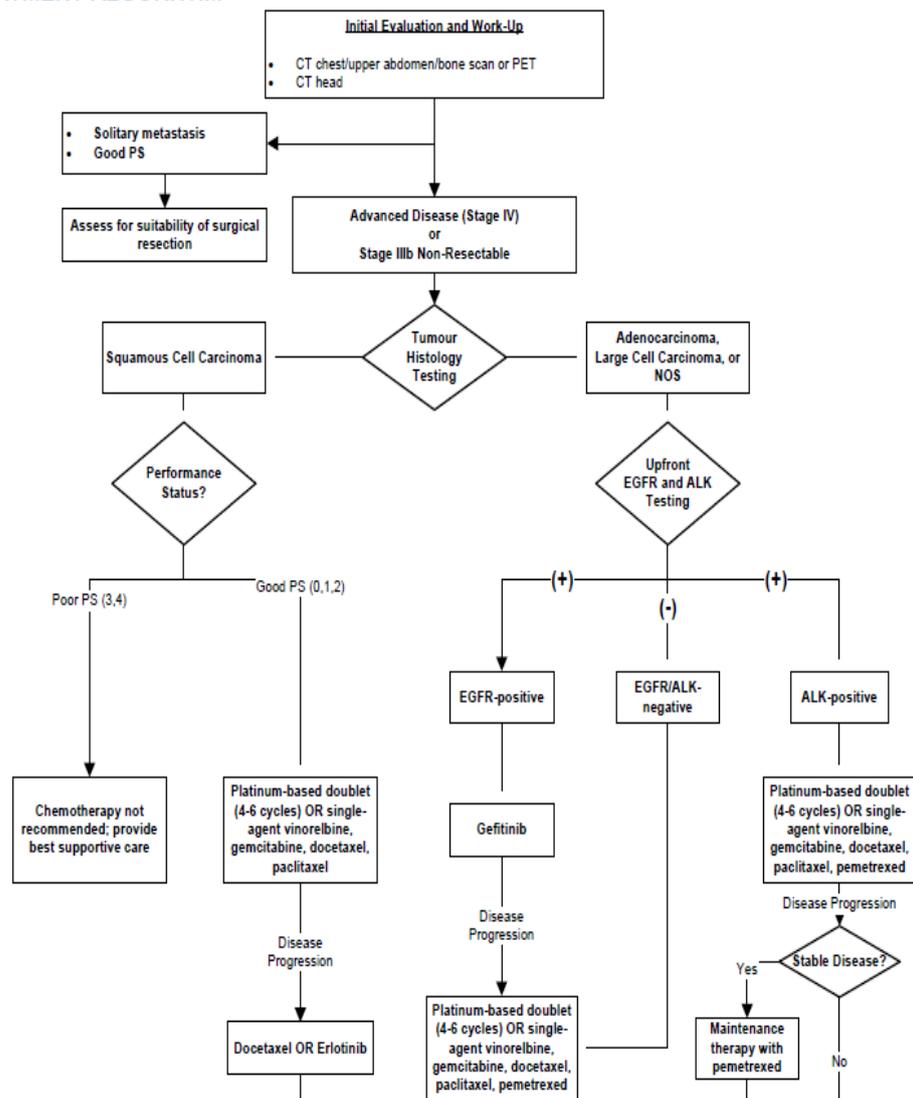
103. LeCaer H, Greillier L, Corre R, et al. A multicenter phase II randomized trial of gemcitabine followed by erlotinib at progression, versus the reverse sequence, in vulnerable elderly patients with advanced non small-cell lung cancer selected with a comprehensive geriatric assessment (the GFPC 0505 study). *Lung Cancer*. Jul 2012;77(1):97-103.

→elderly patients with NSCLC not selected for EGFR expression

Second-line chemotherapy

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 (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.

TREATMENT ALGORITHM



| | |
|---|---|
| | |
| <p>Brodowicz T et al., 2012 [4].</p> <p>Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer.</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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>evidence-based consensus from experts from Europe and the United States based on systematic literature search</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>bis 12/2009</p> <p>LoE/GoR:</p> <p>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> <hr/> <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>Erläuterung aus dem Diskusstextteil:</p> <p>[...] Docetaxel had initially been established as a standard in NSCLC. However, pemetrexed showed similar efficacy but a more favorable toxicity profile, as compared with docetaxel in a study originally designed to prove noninferiority. In a post hoc analysis, the benefit achieved by pemetrexed was found to occur in patients with nonsquamous tumors and this subsequently resulting in a limitation change of the pemetrexed label. [...]</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. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1589–1597.</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. <i>Lung Cancer</i> 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. <i>Ann Oncol</i> 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. <i>J Clin Oncol</i> 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. <i>J Clin Oncol</i> 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>Socinski et al., 2013 [23].</p> <p>Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer.</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>to update the previous edition of the American College of Chest Physicians Lung Cancer Guidelines</p> <p>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.</p> <hr/> <p>1. Methodik</p> <p>A writing committee was assembled and approved according to ACCP policies as described in the methodology article of the lung cancer guidelines.</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>bis 12/2011</p> |

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 our confidence in the estimate of effect. |
| Strong recommendation, moderate-quality evidence (1B) | Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa | Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies | Recommendation can apply to most patients in most circumstances. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. |
| Strong recommendation, low-quality evidence (1C) | Benefits clearly outweigh risk and burdens or vice versa | Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence | Recommendation can apply to most patients in many circumstances. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate. |
| Weak recommendation, high-quality evidence (2A) | Benefits closely balanced with risks and burden | Consistent evidence from randomized controlled trials without important limitations or exceptionally strong evidence from observational studies | The best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. |
| Weak recommendation, moderate-quality evidence (2B) | Benefits closely balanced with risks and burden | Evidence from randomized controlled trials with important limitations (inconsistent results, methodologic flaws, indirect or imprecise), or very strong evidence from observational studies | Best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values. Higher-quality research may well have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. |
| Weak recommendation, low-quality evidence (2C) | Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk and burden may be closely balanced | Evidence for at least one critical outcome from observational studies, case series, or from randomized controlled trials with serious flaws or indirect evidence | Other alternatives may be equally reasonable. Higher-quality research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may well change the estimate. |

Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *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

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

| | |
|---|---|
| | <p>experience disease progression after 4 cycles of platinum-pemetrexed therapy, continuation pemetrexed maintenance therapy is suggested (Grade 2B).</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>Second and Third Line Treatment</p> <p>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)</p> <p><i>Anmerkung FB Med: Empfehlung bezüglich Erlotinib basiert auf Zulassungsstudie (Shepherd 2005)</i></p> <p>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) .</p> <p><i>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.</i></p> <p>Special Patient Populations and Considerations</p> <p>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) .</p> <p><i>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.</i></p> <p>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> <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>CCO/ Ellis PM et al., 2014 [5].</p> <p>Use of the</p> | <p>A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>TARGET POPULATION</p> <p>This practice guideline applies to adult patients with advanced (stage IIIB or</p> |

| | |
|--|---|
| <p>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.</p> | <p>IV) non–small-cell lung cancer.</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><i>Recommendation 2</i></p> <p>In patients well enough to consider second-line chemotherapy, an EGFR TKI can be recommended as second- or third-line therapy.</p> <p>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.</p> <p><i>Qualifying Statements:</i></p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, $p=0.74$)

Berücksichtigte Literatur:

35. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(2):123-32.

36. Gaafar RM, Surmont VF, Scagliotti GV, Van Klaveren RJ, Papamichael D, Welch JJ, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). *Eur J Cancer.* 2011;47 (15):2331-40.

37. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* 2005;366(9496):1527-37.

38. Lee DH, Park K, Kim JH, Lee J-S, Shin SW, Kang J-H, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2010 Feb 15;16(4):1307-14.

39. Lee DH, Park K, Kim JH, Lee J-S, Shin SW, Kang J-H, et al. Randomized Phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2010 Feb 15;16(4):1307-14.

40. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 10;26(26):4244-52.

41. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):300-8.

42. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. *Cancer.* 2013;119(15):2754-64.

43. Kelly K, Azzoli CG, Zatloukal P, Albert I, Jiang PYZ, Bodkin D, et al. Randomized phase 2b study of pralatrexate versus erlotinib in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based therapy. *J Thorac Oncol.* 2012 Jun;7(6):1041-8.

44. Okano Y, Ando M, Asami K, Fukuda M, Nakagawa H, Iyata H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib (E) versus docetaxel (D) as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who have wild-type or mutant epidermal growth factor receptor (EGFR): Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.* 2013;20(abstr 8006).

45. Ramalingam SS, Blackhall F, Krzakowski M, Barrios CH, Park K, Bover I, et al. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3337-44.

46. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial.[Erratum appears in *Lancet Oncol.* 2012 May;13(5):e186]. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):528-38.

Recommendation 3

An EGFR TKI is recommended as an option for maintenance therapy in patients who have not progressed after four cycles of a platinum-doublet chemotherapy. No recommendation can be made with respect to the choice of gefitinib or erlotinib.

Qualifying Statements

Trials have evaluated both erlotinib and gefitinib, but no trials directly compare these two agents as maintenance therapy. However, the strongest data would support the use of erlotinib in this setting, although the overall survival advantage is modest for both agents.

There are competing strategies of maintenance chemotherapy without an EGFR TKI, such as pemetrexed, that are not addressed in this guideline. The recommendation for TKI above should not be taken as excluding these other strategies as reasonable options; as this evidence was not reviewed, no statement can be made for or against these other strategies. The Lung Disease Site Group (DSG) plans to develop a separate guideline on maintenance therapy as soon as possible.

This recommendation applies to both EGFR mutation positive and wild-type

patients.

Key Evidence

Six studies evaluated the use of an EGFR inhibitor in the maintenance setting.

- Two of the trials reported a statistically significant survival benefit with erlotinib: one for response rate ($p=0.0006$) when compared to placebo (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 ($p=0.369$).

Berücksichtigte Literatur:

47. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczesna A, Juhasz E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):521-9.

48. Takeda K, Hida T, Sato T, Ando M, Seto T, Satouchi M, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol.* 2010;28(5):753-60.

49. Zhang L, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, Huang C, et al. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): A multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):466-75.

50. Bylicki O, Ferlay C, Chouaid C, Lavole A, Barlesi F, Dubos C, et al. Efficacy of pemetrexed as second-line therapy in advanced NSCLC after either treatment-free interval or maintenance therapy with gemcitabine or erlotinib in IFCT-GFPC 05-02 phase III study. *Journal of Thoracic Oncology.* 2013;8(7):906-14.

51. Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B, et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3926-34.

52. Ahn MJ, Yang JCH, Liang J, Kang JH, Xiu Q, Chen YM, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with pemetrexed-cisplatin, followed sequentially by gefitinib or pemetrexed, in East Asian, never-smoker patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;77(2):346-52.

Recommendation 4

The most common toxicities from EGFR inhibitors were diarrhea and rash.

| | |
|--|--|
| | <p>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><u>Berücksichtigte Literatur:</u></p> <p>53. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard J-Y, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. [Erratum appears in J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4863]. J Clin Oncol. 2003;21(12):2237-46.</p> <p>54. Shi Y, Zhang L, Liu X, Zhou C, Zhang L, Zhang S, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGEN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2013;14(10):953-61.</p> |
| <p>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2012 [1].</p> <p>Non-small cell lung cancer - stage III.</p> <p>Alberta Health Services</p> <p>und</p> <p>Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [2].</p> <p>Non-small cell lung cancer - stage IV.</p> <p>Alberta Health</p> | <p>1. Fragestellungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. What are the recommended treatment options for patients with operable stage III non-small cell lung cancer? 2. What are the recommended treatment options with curative intent for patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer? 3. When is palliation recommended, and what are the recommend Update der Version von 2008 <p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>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:</p> <p>NSCLC, adult patients over the age of 18 years</p> <p>Suchzeitraum:</p> <p>bis 2013</p> <p>LoE/GoR:</p> |

| | |
|-----------------|---|
| <p>Services</p> | <p>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 |
| | <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 (For more information, please see the Non-Small Cell Lung Cancer, Stage IV Guideline.) <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>Non-Small Cell Lung Cancer, Stage IV Guideline</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>...</p> <p><u>Discussion:</u></p> <p>Second-line chemotherapy. The Alberta Provincial Thoracic Tumour Team recommends therapy with single-agent docetaxel or erlotinib for patients with squamous cell carcinoma histology, or single-agent pemetrexed for patients with adenocarcinoma tumour histology in the second-line treatment of advanced NSCLC (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.</p> <p>Quelle:</p> <p>85. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer. <i>Oncologist</i>. 2008;13 Suppl 1:28-36. – Anmerkung FB Med: alte Übersichtsarbeit, aktuelle Studien zu Erlotinib können nicht berücksichtigt sein</p> |
| <p>Azzoli et al., 2010 [3].</p> <p>American Society of Clinical Oncology</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 1997 and updated it in 2003.2 The current version covers treatment with chemotherapy and biologic agents and molecular markers for stage IV</p> |

| | |
|---|--|
| (ASCO) | NSCLC and reviews literature published from 2002 through May 2009. |
| Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer. | <p>2. Methodik</p> <p>The recommendations in this guideline were developed primarily on the basis of statistically significant improvements in overall survival (OS) documented in prospective RCTs. Treatment strategies demonstrated to improve only progression-free survival (PFS) prompted greater scrutiny regarding issues such as toxicity and quality of life.</p> <p>Suchzeitraum: 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>Second-Line Chemotherapy</p> <p>Recommendation: 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Recommendation: The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone.</p> <p>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.</p> <p>Third-Line Chemotherapy</p> <p>Recommendation: 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> <p>Comment. This recommendation is based on the registration trial for erlotinib</p> |

| | <p>(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: 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>de Marinis F et al., 2011 [7].</p> <p>Treatment of advanced non-small-cell-lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines.</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 answerlog clinical 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: 2004 bis 2009</p> <p>LoE, GoR</p> <p>Table 1 Level of evidence and strength of recommendation.</p> <table border="1" data-bbox="454 1393 1391 1680"> <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>3.7.1. Recommendations</p> <p>In patients with advanced NSCLC, after failure of first-line treatment,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>3.8.1. Recommendations</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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

- 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 is the only approved for use in clinical practice as third-line treatment **(LoE IB, GoR A)**

Relevante Quellen:

78. Shepherd FA, Rodriguez Perelra J, Cluleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.

87. Vamvakas L, Agelaki S, Kentepozidis NK, Karampeazis A, Palls AG, Christophyllakis C, et al. Pemetrexed (MTA) compared with erlotinib (ERL) in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a randomized phase III Hellenic Oncology Research Group trial. *J Clin Oncol* 2010;28(15S):543s (abstr7519).

88. Cluleanu T, Stelmach L, Cicecann, 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: Presented at Chicago Thoracic Multidisciplinary Symposium. 2010 (abstr LBOA5).

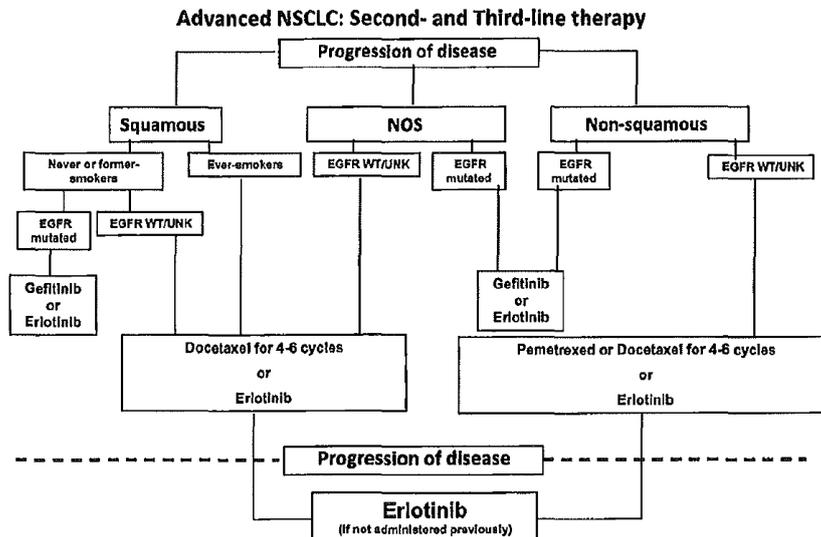


Fig. 3. Suggested algorithm for second- and third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NOS: not otherwise specified; EGFR: epidermal growth factor receptor; WT: wild type; and UNK: unknown).

DGP, 2010 [9].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms
Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedi

Fragestellung

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

zin und der Deutschen Krebsgesellschaft.

Hinweis:
Ablauf der Gültigkeit. Die LL wird derzeit geprüft.

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 | | B mittelstarke Empfehlung |
| 1c | Alle-oder-keiner-Prinzip | absolute Spezifität zum Einschluss oder absolute Sensitivität zum Ausschluss der Diagnose | | C schwache Empfehlung |
| 2a | systematische Review von Kohortenstudien | syst. Review von exploratorischen Kohortenstudien | <ul style="list-style-type: none"> – Studien: Konsistenz, Effektstärke – Nutzen, Risiken, Nebenwirkungen – Anwendbarkeit | D fehlende oder inkonsistente Studien, Empfehlung aufgrund von Expertenmeinung |
| 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-konsekutive Studien | | |
| 4 | Fallserie, Kohortenstudien und Fallkontrollstudien geringerer Qualität | Fall-Kontroll-Studie, schlechter oder nicht-unabhängiger Referenzstandard | | |
| 5 | Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc. | Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, physiolog. Modelle etc. | | |

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:

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.

685 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 2004; 22: 1589–1597

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**).

686 Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123–132

687 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: 2095–2103

688 Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ et al. 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 2004; 43: 183–194

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**).

690 Di Maio M, Perrone F, Chiodini P. et al. Individual patient data metaanalysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced nonsmall-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 1377–1382

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.

686 Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123–132

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-

| | |
|--|---|
| | <p>Plattenepithelkarzinome) und Erlotinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • 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). |
| <p>Wauters, 2013 [27]. Small cell and non-small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up.</p> | <p>Fragestellung</p> <p>4. What are the best treatment options for patients with metastatic and recurrent NSCLC?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence (further details: https://kce.fgov.be/content/kce-processes) • developed by adapting (inter)national CPGs to the Belgian context (formal methodology of the ADAPTE group: www.adapte.org) • in general, and whenever necessary, included guidelines updated with more recent evidence • AGREE II instrument used to evaluate the methodological quality of the identified CPGs (www.agreetrust.org) • quality of systematic reviews assessed by using the Dutch Cochrane checklist (www.cochrane.nl) • critical appraisal of randomized controlled trials: Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool used • When new RCTs were found in addition to an existing meta-analysis, or in case subgroup analysis was needed for certain topics, meta-analysis was performed using Review Manager Version 5. <p>Suchzeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • searches for guidelines: 20 February 2012 (23 guidelines retained for full-text evaluation), • update searches: between April, 2012 and January, 2013 <p>LoE, GoR: GRADE</p> |

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system

| Quality level | Definition | Methodological Quality of Supporting Evidence |
|---------------|--|--|
| High | We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect | RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies |
| Moderate | We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different | RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies |
| Low | Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect | RCTs with very important limitations or observational studies or case series |
| Very low | We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect | |

| Source of body of evidence | Initial rating of quality of a body of evidence | Factors that may decrease the quality | Factors that may increase the quality | Final quality of a body of evidence |
|----------------------------|---|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Randomized trials | High | 1. Risk of bias 2. Inconsistency 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias | 1. Large effect | High (⊕⊕⊕⊕) |
| Observational studies | Low | | 2. Dose-response | Moderate (⊕⊕⊕⊖) |
| | | 3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed | Low (⊕⊕⊖⊖) | |
| | | | | Very low (⊕⊖⊖⊖) |

Empfehlungen

Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC

5.3.3. Second and third line chemotherapy

A preliminary meta-analysis shows a pooled effect on progression free survival favoring chemotherapy and no effect on overall survival. This subgroup analysis should be treated with extreme caution, as in most studies only in a minority of patients EGFR status could be determined. However, the claims of the investigators that the effect is similar in EGFR mutated and non mutated patients is not supported by the facts, because the test for interaction used could not possibly have the power to detect this difference.

Figure 3 – Pooled (subgroup) effect on progression free survival in EGFR wildtype patients

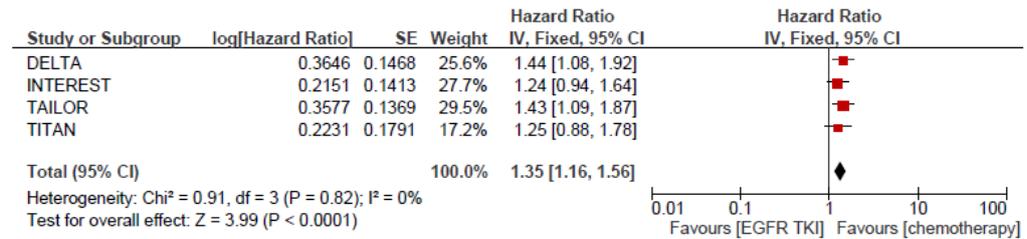
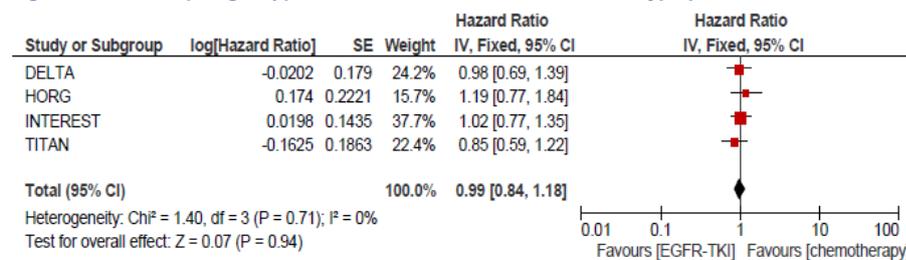


Figure 4 – Pooled (subgroup) effect on overall survival EGFR wildtype patients



Conclusion

Second line chemotherapy has a statistically significant effect on overall survival in patients with advanced NSCLC and an adequate PS when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.

Docetaxel or pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) are 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 as there is no evidence that one is superior to another.

Erlotinib and gefitinib only have a proven effect in EGFR mutation positive NSCLC.

Combination second line therapies have a marginal effect on progression free survival compared to monotherapy but no proven effect on overall survival.

Recommendation

- Maximal efforts should be made to determine the epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, using a sensitive and validated method, in all non-squamous NSCLC or in never/very light smokers with mixed squamous/non-squamous NSCLC. It is recommended to use EGFR - tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI) as first-line treatment of patients with advanced EGFR mutation positive non-squamous NSCLC because of the better tolerance. (SoE: strong / LoE: moderate)
- If no EGFR TKI is given as first-line treatment in EGFR mutation positive NSCLC, a EGFR TKI should be offered thereafter, either as switch maintenance or at progression as second-line treatment. (SoE: strong / LoE: moderate)
- In the presence of the equipoise in efficacy for proven wild-type EGFR carriers, issues as residual and expected toxicity, patient preference and societal drug cost are of importance in the decision to administer second

| | |
|---|---|
| | <p>line treatment. Pending the publication of further data, the use of TKI's in second or third line should be restricted to either those patients in whom <u>an activating EGFR mutation is present but was not yet treated with a TKI</u>, or those patients who are <u>not considered for further chemotherapy and whose EGFR mutational status could not be determined despite maximal efforts</u>. (SoE: strong / LoE: very low)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with non-squamous NSCLC. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment. (SoE: strong / LoE: low) • It is recommended to offer second-line chemotherapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line therapy. (SoE: strong / LoE: moderate) • The use of pemetrexed (only in non-squamous NSCLC) or docetaxel is acceptable as second-line therapy for patients with advanced NSCLC with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy. (SoE: weak / LoE: very low) <p>Quellen:</p> <p>4. Azzoli CG, Temin S, Giaccone G. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Oncol Pract. 2012;8(1):63-6.</p> <p>7. Landelijke werkgroep longtumoren IKNL. Niet-kleincellig longcarcinoom - Landelijke richtlijn, Versie 2.0. In. 2.0 ed; 2011.</p> <p>125. Qi WX, Shen Z, Yao Y. Meta-analysis of docetaxel-based doublet versus docetaxel alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2012;69(1):99-106.</p> <p>126. Qi W-X, Tang L-N, He A-N, Shen Z, Yao Y. Effectiveness and safety of pemetrexed-based doublet versus pemetrexed alone as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(5):745-51.</p> <p>127. Jiang J, Huang L, Liang X, Zhou X, Huang R, Chu Z, et al. 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.</p> <p>128. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13(3):300-8.</p> <p>DELTA (siehe oben)</p> <p>TAILOR (siehe oben)</p> <p>131. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos J, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C, et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. Cancer. 2013.</p> |
| <p>NCCN, 2015 [17].</p> <p>Non-Small Cell Lung Cancer (Version 6.2015)</p> | <p>Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • nicht explizit formuliert <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Repräsentativität der Gremien unklar - ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar - |

eigenes Graduierungssystem - industriefinanziert - Angaben zu Col in zugehörigen Publikationen des JNCCN zu finden

- jährliche Aktualisierung

Suchzeitraum: bis Juni 2014

LoE/GoR:

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Empfehlungen:

Treatment for Recurrences and Distant Metastases

Second-line and Third-line (Subsequent) Systemic Therapy

Subsequent systemic therapy regimens are described in the algorithm (siehe Anlage 3) and depend on the specific genetic alteration, the histologic subtype and whether the patient has symptoms.

700. Meoni G, Cecere FL, Lucherini E, Di Costanzo F. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. *J Geriatr Oncol* 2013;4:282-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070465>.
701. Weiss JM, Stinchcombe TE. Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. *Oncologist* 2013;18:947-953. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23918070>.
702. van Putten JW, Baas P, Codrington H, et al. Activity of single-agent gemcitabine as second-line treatment after previous chemotherapy or radiotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33:289-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11551424>.
703. Crino L, Mosconi AM, Scagliotti G, et al. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2081-2085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561261>.
704. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer*. *Br J Cancer* 2000;83:447-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10945489>.

705. Sculier JP, Lafitte JJ, Berghmans T, et al. A phase II trial testing gemcitabine as second-line chemotherapy for non small cell lung cancer. The European Lung Cancer Working Party. 101473.1044@compuserve.com. Lung Cancer 2000;29:67-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10880849>.

706. 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;18:2354-2362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856094>.

707. 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;18:2095-2103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811675>.

708. 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 2004;22:1589-1597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15117980>.

709. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353:123-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16014882>.

Subsequent Therapy

- In patients who have experienced disease progression either during or after first-line therapy, single-agent docetaxel, pemetrexed, or erlotinib are established second-line agents.
- ▶ Docetaxel is superior to vinorelbine or ifosfamide.
- ▶ Pemetrexed is considered equivalent to docetaxel with less toxicity in patients with adenocarcinoma and large cell carcinoma.
- ▶ Ramucirumab + docetaxel improves survival when compared to docetaxel alone.
- ▶ Erlotinib is superior to best supportive care.
- ▶ Afatinib is indicated for patients with sensitizing *EGFR* mutations.
- ▶ Ceritinib is indicated for patients with *ALK* rearrangements who have disease progression on or are intolerant to crizotinib.

ADVANCED DISEASE:

- The drug regimen with the highest likelihood of benefit with toxicity deemed acceptable to both the physician and the patient should be given as initial therapy for advanced lung cancer.
- Stage, weight loss, performance status, and gender predict survival.
- Platinum-based chemotherapy prolongs survival, improves symptom control, and yields superior quality of life compared to best supportive care.
- Histology of NSCLC is important in the selection of systemic therapy.
- New agent/platinum combinations have generated a plateau in overall response rate (≈ 25%–35%), time to progression (4–6 mo), median survival (8–10 mo), 1-year survival rate (30%–40%), and 2-year survival rate (10%–15%) in fit patients.
- Unfit patients of any age (performance status 3–4) do not benefit from cytotoxic treatment, except erlotinib for *EGFR* mutation-positive patients.

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE (3 OF 3)

Agents listed below are used in the treatment of patients with NSCLC. Most are used in combination, while others are used as monotherapy (eg, maintenance or second-line/subsequent therapy).

- | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|-----------------------------|
| • Cisplatin ¹⁻⁹ | • Etoposide ⁴ | • Erlotinib ¹⁶ | • Ramucirumab ²⁴ |
| • Carboplatin ^{4,6-11} | • Irinotecan ⁹ | • Bevacizumab ¹⁷ | • Nivolumab ²⁵ |
| • Paclitaxel ^{1,4,6,8-11} | • Vinblastine | • Albumin-bound paclitaxel ^{18,20 †} | |
| • Docetaxel ^{5,7,8,12,13} | • Mitomycin | • Crizotinib ²¹ | |
| • Vinorelbine ^{7,9,10} | • Ifosfamide ¹² | • Afatinib ²² | |
| • Gemcitabine ^{3,5,6,8,9,13} | • Pemetrexed ^{14,15} | • Ceritinib ²³ | |

Quelle 16 = 709 (Shephert FA, et al 2005)

Hinweis aus Leitlinie:

Patients with pure squamous cell carcinoma do not seem to have ALK rearrangements or sensitizing EGFR mutations; therefore, routine testing is not recommended in these patients....

However, testing for ALK rearrangements or EGFR mutations can be considered in patients with squamous cell carcinomas who never smoked and those whose histology was determined using small biopsy specimens or mixed histology specimens.

Quellen:

124. Paik PK, Varghese AM, Sima CS, et al. Response to erlotinib in patients with EGFR mutant advanced non-small cell lung cancers with a squamous or squamous-like component. *Mol Cancer Ther* 2012;11:2535-2540. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896669>.

676. Forbes SA, Bhamra G, Bamford S, et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet* 2008;Chapter 10:Unit 10 11. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18428421>.

677. Lee SY, Kim MJ, Jin G, et al. Somatic mutations in epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in non-small cell lung cancers. *J Thorac Oncol* 2010;5:1734-1740. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20881644>.

678. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:1167-1176. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22228640>.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 11.05.2015**

| # | Suchfrage | Treffer |
|---|---|---------|
| 1 | MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees | 2540 |
| 2 | ((non next small) or nonsmall) next cell next lung:ti,ab,kw | 4952 |
| 3 | tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer*:ti,ab,kw | 97911 |
| 4 | (advanced or metastat* or metastas* or recurren* or relaps*):ti,ab,kw | 43783 |
| 5 | #2 and #3 and #4 | 2706 |
| 6 | nsclc*:ti,ab,kw | 2990 |
| 7 | #1 or #5 or #6 | 4734 |
| 8 | #7 from 2010 to 2015 | 1706 |

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 12.05.2015

| # | Suchfrage | Treffer |
|----|---|---------|
| 1 | Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH] | 33732 |
| 2 | ((non[Title/Abstract] AND small[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract] AND lung[Title/Abstract]) | 38679 |
| 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] | 2277556 |
| 4 | #2 AND #3 | 38374 |
| 5 | #1 OR #4 | 46610 |
| 6 | squamous[Title/Abstract] AND (lung[Title/Abstract] AND #3) | 12729 |
| 7 | #5 OR #6 | |
| 8 | ((advanced[Title/Abstract] OR metastat*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR recurren*[Title/Abstract]) | 911146 |
| 9 | #7 AND #8 | 22828 |
| 10 | (((((drug[Title/Abstract] OR (drug therap*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR treat[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract] | 4096685 |
| 11 | #9 AND #10 | 14038 |
| 12 | (#11) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) | 613 |
| 13 | (#11) 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])))) | 605 |
| 14 | #12 OR #13 | 842 |
| 15 | (#14) AND ("2010/05/01"[PDAT] : "2015/05/13"[PDAT]) | 444 |

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.05.2015

| # | Suchfrage | Treffer |
|---|--|---------|
| 1 | Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH] | 33629 |
| 2 | (((non[Title/Abstract] AND small[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]) AND lung[Title/Abstract]) | 38618 |
| 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] | 2275318 |
| 4 | #2 AND #3 | 38314 |
| 5 | #1 OR #4 | 46525 |
| 6 | (#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract]) | 188 |
| 7 | (#6) AND ("2010/05/01"[PDAT] : "2015/05/12"[PDAT]) | 101 |

Anlage 1: Levels of Evidence and Grades of Recommendation, aus: SIGN 2014

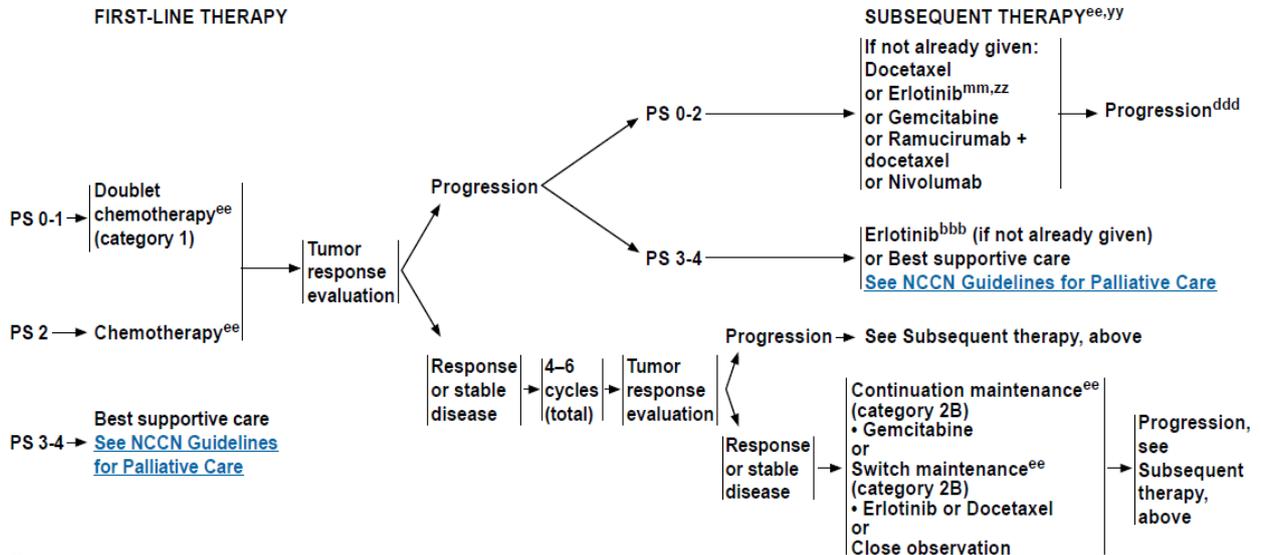
| KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS | |
|---|---|
| LEVELS OF EVIDENCE | |
| 1 ⁺⁺ | High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias |
| 1 ⁺ | Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias |
| 1 ⁻ | Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias |
| 2 ⁺⁺ | High quality 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: 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. Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; <i>EGFR</i>, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; RCT, randomized clinical trial; TKI, tyrosine kinase inhibitor. *As defined by the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project, for the 7th edition of the TNM Classification of Malignant tumors.^{10a} †In April 2011, ASCO issued a Provisional Clinical Opinion regarding <i>EGFR</i> 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 <i>EGFR</i> TKI (patients who have not previously received chemotherapy or an <i>EGFR</i> TKI) should have their tumor tested for <i>EGFR</i> mutations to determine whether an <i>EGFR</i> TKI or chemotherapy is appropriate first-line therapy (http://www.asco.org/pco/egfr).</p> | |

Anlage 3: Algorithmus zur Behandlung von Menschen mit Plattenepithelkarzinomen, aus: NCCN 2015

SQUAMOUS CELL CARCINOMA^{vv}



^{ee}See [Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Disease \(NSCL-F\)](#).

^{mm}In areas of the world where gefitinib is available, it may be used in place of erlotinib.

^{vv}Consider additional mutational testing if only EGFR and ALK were performed. See [Emerging Targeted Agents for Patients With Genetic Alterations \(NSCL-H\)](#).

^{yy}Chemotherapy preferred in this setting. Grassino M, Martelli O, Brogini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second line treatment of patients with advanced NSCLC and wild type EGFR tumors (TAILOR): a randomized trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:981-988.

^{zz}Recommend proteomic testing for patients with NSCLC and wild-type EGFR or with unknown EGFR status. A patient with a "poor" classification should not be offered erlotinib in the second-line setting. Gregorc V, Novello S, Lazzari C, et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non-small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker stratified, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:713-21.

^{bbb}Erlotinib may be considered for PS 3 and 4 patients with sensitizing EGFR mutations.

^{ddd}If not already given, options for PS 0-2 include erlotinib, nivolumab, docetaxel (category 2B), gemcitabine (category 2B), or ramucirumab + docetaxel (category 2B); options for PS 3-4 include erlotinib or best supportive care. Options for further progression are best supportive care or clinical trial.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Literatur

1. Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Non-small cell lung cancer stage III. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS) 2012; (Clinical practice guideline; no. LU-003). <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu003-nlscs-stage3.pdf>, Zugriff am 11.05.2015.
2. Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Non-small cell lung cancer stage IV. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS) 2013; (Clinical practice guideline; no. LU-004). <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>, Zugriff am 11.05.2015.
3. 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.
4. 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.
5. Cancer Care Ontario (CCO). Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario 2014; <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34353>, Zugriff am 11.05.2015.
6. 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.
7. 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.
8. 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; 84 (3): 340-9.
9. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, 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-

10. 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.
11. 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.
12. Jin Y, Sun Y, Shi X, Zhao J, Shi L, Hong W, Yu X. Meta-analysis to assess the efficacy and toxicity of docetaxel-based doublet compared with docetaxel alone for patients with advanced NSCLC who failed first-line treatment. *Clin Ther* 2014; 36 (12): 1980-90.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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; 30 (11): 2295-304.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer (Vers. 6.2015). Fort Washington (USA): NCCN 2015; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, Zugriff am 11.05.2015.
18. 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.
19. Petrelli F, Coiru 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.
20. 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.

21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of lung cancer. A national clinical guideline. Edinburgh (UK): SIGN 2014; (SIGN Publication No. 137). <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>, Zugriff am 11.05.2015.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Tsujino K, Kurata T, Yamamoto S, Kawaguchi T, Kubo A, Isa S, Hasegawa Y, Ouh SH, Takada M, Ando M. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy 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.
26. Vale CL, Burdett S, Fisher DJ, Navani N, Parmar MK, Copas AJ, Tierney JF. Should Tyrosine Kinase Inhibitors Be Considered for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients With Wild Type EGFR? Two Systematic Reviews and Meta-Analyses of Randomized Trials. *Clin Lung Cancer* 2015; 16 (3): 173-82.
27. Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt HK, Hulstaert F, Berghmans T, Wever W, Lievens Y, Pauwels P, Stroobants S, Houtte P, Meerbeeck J, Schil P, Weynand B, Grève J. Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Health Technology Assessment Database* 2013; (2): (KCE Reports 206). https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf, Zugriff am 04.06.2015.
28. 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.
29. 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.
30. 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.

31. 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.

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 08.August 2016 |
| Stellungnahme zu | Afatinib (NSCLC mit Plattenepithelhistologie) |
| Stellungnahme von | <i>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</i> |

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Am 26.7.2016 veröffentlichte das IQWiG eine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zum Wirkstoff Afatinib beim NSCLC mit dominanter Plattenepithelhistologie.</p> <p>Das IQWiG zieht Schlussfolgerungen im Wesentlichen aus Vergleichen von Teilergebnissen der Lux-Lung 8 Studie (Afatinib versus Erlotinib) mit Teilergebnissen einer Phase II Studie (TAILOR: Docetaxel versus Erlotinib). Letztere Studie wird kontrovers diskutiert, da u.a. der Endpunkt der Studie während der Durchführung der Studie verändert wurde. Des Weiteren werden Studienergebnisse der Lux-Lung 8 Studie neben Subgruppenanalysen einer weiteren Studie (BR21: Erlotinib versus BSC) gestellt, einer Studie, die vor ungefähr 10 Jahren durchgeführt wurde.</p> <p>Ein Vergleich verschiedener Studien halten wir für hoch problematisch und entsprechen nicht dem wissenschaftlichen Standard, da u.a. unterschiedliche Studiendesigns, Heterogenität der Patientenpopulationen sowie nicht identische Therapieprotokolle nicht zwischen den unterschiedlichen Studien balanciert sind. Zudem haben sich die Therapiestandards in den letzten 10 Jahren auch beim Plattenepithelkarzinom der Lunge erheblich verändert.</p> <p>Ein direkter Vergleich zwischen Afatinib und Docetaxel oder BSC ist bisher nicht in klinischen Studien erfolgt.</p> | |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| 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) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)