

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	10. März 2014
Stellungnahme zu	Afatinib, Nr. 206, A13-41, Version 1.0, 13.02.2014
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de</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.

Anlage III



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Bronchialkarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern und die dritthäufigste bei Frauen: Etwa 35.000 Männer und 17.000 Frauen erkrankten im Jahr 2010 in Deutschland, etwa 29.000 Männer und 13.000 Frauen verstarben daran. Das Bronchialkarzinom ist bei Männern (25 %) die häufigste Ursache und bei Frauen (14 %) die zweithäufigste Ursache eines krebsbedingten Todes in Deutschland (1).</p> <p>Die Prognose für Lungentumore ist ungünstig: In Deutschland liegt das Fünf-Jahres-Überleben für Männer bei 14 % und für Frauen bei 19 %. Das mittlere Erkrankungsalter entspricht mit 70 Jahren für Männer und 68 Jahren für Frauen in etwa dem Alter für Krebserkrankungen insgesamt (1). Die Stadienverteilung ist bei Männern und Frauen vergleichbar und durch einen hohen Anteil an T4-Stadien (ca. 40 %) gekennzeichnet (2).</p> <p>Bei 80 % bis 85 % der Patienten liegt ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) vor, wobei nur eine Minderheit (ca. 15–20 %) einer potentiell kurativen Therapie zugänglich ist. Die Behandlung metastasierter NSCLC erfolgt in palliativer Intention und sollte eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduktion von tumorassoziierten Symptomen bewirken.</p> <p>Standardtherapie für Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand mit NSCLC und Wildtyp EGF-Rezeptor (EGFR) ist eine platinbasierte</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Chemotherapie (3). Bei den 10–15 % Patienten mit NSCLC und EGFR-Mutationen bewirkt eine Behandlung mit den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) Gefitinib oder Erlotinib im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie höhere Ansprechraten sowie ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) (4) und wird daher hier schon in der Erstlinientherapie eingesetzt.</p> <p>Als Zweitlinientherapie wird bei Patienten mit NSCLC und nicht mutiertem EGFR eine Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed empfohlen, bei TKI-vorbehandelten Patienten mit NSCLC und mutiertem EGFR eine platinbasierte Chemotherapie (3).</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
IQWiG Dossier- bewertung 2.1, Seite 4	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="315 954 1171 1362"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Therapielinie</th> <th>ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten</td> <td>Gefitinib oder Erlotinib</td> </tr> <tr> <td>1a</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1</td> <td>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2</td> <td>Gemcitabin</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten</td> <td>Gefitinib oder Erlotinib</td> </tr> </tbody> </table> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</p>	Fragestellung	Therapielinie	ZVT	1	nicht vorbehandelte Patienten	Gefitinib oder Erlotinib	1a	nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes	1b	nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2	Gemcitabin	2	mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten	Gefitinib oder Erlotinib	
Fragestellung	Therapielinie	ZVT															
1	nicht vorbehandelte Patienten	Gefitinib oder Erlotinib															
1a	nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes															
1b	nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2	Gemcitabin															
2	mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten	Gefitinib oder Erlotinib															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Erstlinientherapie von Patienten mit NSCLC mit EGFR-Mutation werden jedoch an erster Stelle die EGFR-TKI Erlotinib oder Gefitinib empfohlen (5). Somit hätte dies auch die ZVT für Afatinib sein müssen für alle therapienaiven Patienten und zwar unabhängig von ECOG-PS.	
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Es wurde nur die für die Zulassung relevante Studie LUX-LUNG 3 (6;7) eingeschlossen. Es handelt sich hierbei um eine noch nicht abgeschlossene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit Adenokarzinom der Lunge Stadium IIIB oder IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Der aktive Komparator war eine Chemotherapie mit Cisplatin plus Pemetrexed.</p> <p>Durch das offene Studiendesign besteht erhebliches Verzerrungspotential (8).</p> <p>Die Studienpopulation ist nicht für mitteleuropäische Verhältnisse repräsentativ: 72,2 % der behandelten Patienten waren Asiaten und nur 26,4 % Kaukasier (9), was die Frage der Übertragbarkeit der Daten aufwirft (10).</p> <p>Außerdem wurden nur Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 (d. h. Allgemeinzustand: 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich) in die Studie eingeschlossen. Bei lokal fortgeschrittenem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder metastasiertem NSCLC liegt jedoch nicht selten ein ECOG-Status von 2 (d. h. gehfähig, aber keine Arbeiten möglich) oder höher vor.	
IQWiG Dossier- bewertung Seiten 22, 44, 53 IQWiG Dossier- bewertung Sei-	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Auswahl der Endpunkte durch das IQWiG zu.</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Afatinib zeigte keinen Vorteil bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Gesamtüberleben gegenüber Cisplatin plus Pemetrexed im zweiten Datenschnitt in der Gesamtpopulation (medianes Gesamtüberleben: 28,1 Monate Afatinib vs. 28,2 Monate Cisplatin plus Pemetrexed; Hazard Ratio (HR) 0,91, p = 0,546).</p> <p>In den Subgruppenanalysen zeigte sich jedoch für Patienten mit der EGFR-Mutation Del19 ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben. Der mediane Überlebensvorteil betrug etwa 10 Monate (medianes OS in Monaten Afatinib 31,57 vs. Cisplatin plus Pemetrexed 21,13; HR 0,55, p = 0,006).</p> <p>Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Es wurden mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobene Daten zur Symptomatik und zur Lebensqualität der Patienten berücksichtigt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ten 22–30, 44–54 IQWiG Dossier-	<p>Dabei zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Afatinib (wegen Effektmodifikation teilweise beschränkt auf Subgruppen) für die Symptome Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten, Fatigue, Haarausfall und die körperliche Funktion, jedoch für andere Symptome teilweise ein Vorteil für Cisplatin plus Pemetrexed.</p> <p>In den Subgruppenanalysen zeigte sich, dass für das Merkmal EGFR-Mutation bei den Symptomen Dyspnoe, Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung) und bei der körperlichen Funktion relevante Effektmodifikationen auftraten. Für das Merkmal Alter lag eine relevante Effektmodifikation beim Symptom Husten, der körperlichen Funktion, der Rollenfunktion und dem globalen Gesundheitsstatus vor. In beiden Fällen ergab sich bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen ein jeweils unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.</p> <p>Relevant sind die Ergebnisse für Patienten mit EGFR-Mutation L858R und Alter < 65 Jahren. Hier zeigten sich positive Effekte in den Symptomen Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall, Husten und der Rollenfunktion, welche die negativen Effekte überwiegen und die einen geringen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der ZVT bei dieser Subgruppe rechtfertigen.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Die Beurteilung der in den beiden Therapiearmen aufgetretenen Nebenwirkungen wird durch die unterschiedliche Behandlungs-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung Seiten 31, 77	<p>dauer erschwert. Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen sind für die Nutzenbewertung nicht adäquat, da sie auf der Inzidenzdichte basieren und somit nur qualitative Aussagen erlauben (IQWiG Dossierbewertung S. 31, 77): „Da im vorliegenden Fall die mediane Beobachtungszeit im Afatinib-Arm jedoch drastisch (etwa um den Faktor 3) länger war als im Chemotherapie-Arm, wird die Inzidenzdichte ebenso wie das relative Risiko als hoch verzerrt angesehen.“ (IQWiG Dossierbewertung S. 31).</p> <p>Ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der ZVT für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ gilt als nicht belegt, da die vorgelegten Daten aus Sicht der AkdÄ hierfür unzureichend sind.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Afatinib muss im Vergleich zu den anderen verfügbaren EGFR-TKI eruiert werden. Ein vom Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Australiens publizierter indirekter Vergleich wurde nicht eingeschlossen (11). Hier wurde Afatinib mit Erlotinib und Gefitinib indirekt verglichen. Die Daten zeigten, dass die drei EGFR-TKIs untereinander klinisch nicht unterlegen sind. Eine Unterlegenheit von Afatinib gegenüber Erlotinib war in einigen Vergleichen jedoch nicht auszuschließen.</p> <p>Es gibt mehrere Kritikpunkte an der eingeschlossenen Studie LUX-Lung-3 (z. B. heterogene Studienpopulation, offenes Stu-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung Seiten 78–79	<p>diendesign, unterschiedliche Therapiedauer in den Therapiearmen, kurze Nachbeobachtungszeit).</p> <p>Der pU trifft für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Aussage zum Zusatznutzen, da er diesen aufgrund des Fehlens der finalen Analyse für noch nicht bewertbar hält. Diese kann erst erfolgen wenn in der Studienpopulation 209 Todesfälle eingetreten sind (9).</p> <p>Wichtige Subgruppenanalysen, z. B. nach geografischer Region, in welcher die Behandlung stattfand, wurden nicht vorgelegt, weil der pU sie für die Nutzenbewertung als nicht relevant erachtete (IQWiG Dossierbewertung S. 78–79). Es ist jedoch bekannt, dass Unterschiede in der Supportivtherapie, z. B. aufgrund unterschiedlicher lokaler Gegebenheiten, wesentliche Auswirkung auf das Gesamtüberleben und andere Endpunkte haben können (12).</p> <p>Die eingereichten Daten zeigen für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin plus Pemetrexed lediglich für einzelne Subgruppen einen Zusatznutzen. Die AkdÄ kann der Empfehlung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib folgen. Es besteht ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit EGFR-Mutation L858R und Alter < 65 Jahren.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ folgt der Empfehlung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, schlägt jedoch eine Befristung auf zwei Jahre vor. Eine erneute Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib in dieser Indikation im Vergleich zu Gefitinib oder Erlotinib sollte vorgenommen werden.</p>	

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

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. Berlin. 9. Ausgabe, 2013.
2. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2007/2008 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.). Berlin. 8. Ausgabe 2012.
3. Peters S, Adjei AA, Gridelli C et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii56-vii64.

4. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S et al.: Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 2011; 29: 2866-2874.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Non-small cell lung cancer: <http://www.nccn.org>. Fort Washington. Version 3.2014 2014.
6. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al.: Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013; 31: 3327-3334.
7. Yang JC, Hirsh V, Schuler M et al.: Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013; 31: 3342-3350.
8. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.
9. European Medicines Agency (EMA): Giotrif[®] - Afatinib: European Public Assessment Report (EPAR) (CHMP Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf. Procedure No: EMEA/H/C/002280; Stand: 25. Juli 2013.
10. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 41 - Afatinib (Giotrif[®]) for the first-line treatment of EGFR TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s). Wien; Stand November 2013.
11. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): Public Summary Document: Afatinib, tablet, 20 mg, 30 mg, 40 mg and 50 mg, (as dimaleate), Giotrif[®]: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afatinib-second-third-line-psd-07-2013.pdf>. Stand: Juli 2013.
12. Pirl WF, Greer JA, Traeger L et al.: Depression and survival in metastatic non-small-cell lung cancer: effects of early palliative care. J Clin Oncol 2012; 30: 1310-1315.