

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

Die Bewertung erfolgte im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Afatinib

Fragestellung	Therapielinie	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1	nicht vorbehandelte Patienten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib <p><u>oder</u></p>
1a	nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gemcitabin
2	mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefitinib oder Erlotinib
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status		

Der pU schließt sich der Festlegung des G-BA im Grundsatz an. Bei Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patienten) wählt er dabei die 2. vom G-BA angebotene Option (Unterscheidung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS]).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung ist eine vergleichende randomisierte kontrollierte Studie eingegangen.

Ergebnisse

Fragestellung 1a: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 0-1

In die Bewertung ging die Studie LUX-Lung 3 (Zulassungsstudie von Afatinib) ein.

Studiencharakteristika

Die Studie LUX-Lung 3 ist eine noch nicht abgeschlossene, randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie. Eingeschlossen wurden TKI-naive erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge des Stadiums IIIB oder IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Afatinib : Chemotherapie). Insgesamt wurden 345 Patienten randomisiert (Afatinib: 230 Patienten; Chemotherapie: 115 Patienten).

In der Studie wurde Afatinib mit einer Kombinationstherapie aus Cisplatin und Pemetrexed verglichen. Afatinib wurde zunächst mit einer Dosis von 40 mg/Tag eingesetzt. Die Behandlung mit Afatinib erfolgte solange, bis eine Krankheitsprogression auftrat, die Therapie nicht mehr vertragen wurde oder bis der behandelnde Arzt oder der Patient einen Abbruch der Behandlung forderten. Die Vergleichstherapie Cisplatin + Pemetrexed wurde über maximal 6 Zyklen zu je 21 Tagen verabreicht. Bei Krankheitsprogression, nicht akzeptablen Nebenwirkungen oder auf Wunsch des Patienten oder des Arztes oder Unverträglichkeit konnte die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden. Die Dosis von Cisplatin betrug hierbei 75 mg/m², die Dosis von Pemetrexed 500 mg/m².

Primärer Endpunkt der Studie LUX-Lung 3 war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die Daten aller Patienten flossen auch nach dem Ende der Studienbehandlung in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein. Die Erhebung anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das Behandlungsende hinaus. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bis 28 Tage nach dem Behandlungsende erhoben, Daten zu Symptomatik und Lebensqualität bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Therapiewechsel.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie LUX-Lung 3 als niedrig eingestuft. Aus dieser Studie konnten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen dem Afatinib-Arm und dem Cisplatin + Pemetrexed-Arm ergab sich zudem für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse. Somit wurden für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet. Für die Nebenwirkungen waren die Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen vermutlich gravierender als für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da diese nur innerhalb eines prädefinierten Zeitraumes nach Behandlungsende erhoben wurden. Dies führte dazu, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung keine quantitative Aussage zum Ausmaß des Schadens von Afatinib getroffen wird. Dies ist insbesondere durch die drastisch unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen

begründet. Die medianen Behandlungszeiten betragen 336 Tage im Afatinib-Arm und 105 Tage im Cisplatin + Pemetrexed-Arm, da die Einnahme von Afatinib bis zur Krankheitsprogression oder nicht tolerierbaren Unverträglichkeit erfolgte, während die Chemotherapie nach spätestens 6 Zyklen mit jeweils 21 Tagen beendet war. Die im Bericht getroffenen qualitativen Aussagen basieren auf den naiven Proportionen für die Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Ergebnisse

Mortalität

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

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

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

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

Nebenwirkungen

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

Fragestellung 1b: nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG PS 2

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

In der Subgruppe der Patienten mit L858R-Mutation finden sich hinsichtlich der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität Anhaltspunkte für positive und negative

Effekte von Afatinib, wobei positive Effekte überwiegen. Diese Effekte sind teilweise altersabhängig. In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten < 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib. Für Patienten ≥ 65 Jahren gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

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

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