

## **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 13.05.2015 übermittelt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 15.11.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 08.05.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.05.2015 aus.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Epidermal-Growth-Factor-Receptor-Tyrosinkinase-Inhibitor(EGFR-TKI)-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und / oder metastasiertem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Diese ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Afatinib

| Fragestellung | Teilpopulation <sup>a</sup>  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>   |
|---------------|--|---|
| 1             | nicht vorbehandelte Patienten<br>oder<br>nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0,1 oder 2<br><br>nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 | <b>Gefitinib</b> oder <b>Erlotinib</b> <sup>c</sup><br>oder<br><b>Cisplatin</b> in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder <b>Gemcitabin</b> oder Docetaxel oder Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b> ) unter Beachtung des Zulassungsstatus<br>oder<br>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie)<br>Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin |
| 2             | Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie   | <b>Gefitinib</b> oder <b>Erlotinib</b><br>oder<br>Docetaxel oder Pemetrexed   |

a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.  
b: Dargestellt ist 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.  
c: Gefitinib oder Erlotinib sind als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientengruppe anzusehen, unabhängig vom ECOG-PS.  
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Der pU folgte bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA. Für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 legte er die Kombinationsbehandlung Cisplatin + Pemetrexed als Vergleichstherapie fest. Unterstützend benannte der pU Cisplatin + Gemcitabin als Vergleichstherapie. Für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ECOG-PS von 2 benannte der pU Erlotinib oder Gefitinib als Vergleichstherapie.

Für die Teilpopulation der mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelten Patienten wählte der pU Gefitinib oder Erlotinib als Vergleichstherapie und folgte damit ebenfalls der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

## Ergebnisse

### Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patienten

In die Nutzenbewertung wurde die Studie LUX-Lung 3 (Zulassungsstudie von Afatinib) eingeschlossen. Diese Studie wurde bereits im Dossier vom 15.11.2013 für die erste Nutzenbewertung von Afatinib vorgelegt (Auftrag A13-41). Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt der pU in seinem Dossier vom 13.05.2015 die Ergebnisse eines neuen Datenschnitts der Studie LUX-Lung 3 dar.

### *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 zunächst mit einer Dosis von 40 mg/Tag eingesetzt. Dosisanpassungen waren erlaubt und erfolgten ohne relevante Abweichung von den Anforderungen der Fachinformation. Die Behandlung mit Afatinib wurde solange durchgeführt, 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 bei Unverträglichkeit konnte die Behandlung vorzeitig abgebrochen werden. Die Dosis von Cisplatin betrug hierbei 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, die Dosis von Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche.

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

Insgesamt lagen Daten zu 3 Datenschnitten vor: Der 1. Datenschnitt (Februar 2012) und der 3. Datenschnitt (November 2013) waren primär für die finale Analyse von PFS bzw. Gesamtüberleben geplant. Für die Erhebung des Gesamtüberlebens wurde von den Zulassungsbehörden ein zusätzlicher Datenschnitt (2. Datenschnitt, Januar 2013) angefordert. Dieser und der 1. Datenschnitt waren Grundlage für die erste Nutzenbewertung von Afatinib (Auftrag A13-41). Zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden primär die Daten des 3.

Datenschnitts herangezogen. Nur für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden zur Erhöhung der Aussagekraft der Ergebnisse ergänzend die Ergebnisse des 2. Datenschnitts betrachtet.

In die Studie LUX-Lung 3 wurden ausschließlich nicht vorbehandelte Adenokarzinom-Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1, nicht aber mit ECOG-PS 2 eingeschlossen. Dem entsprechend liegen für die Fragestellung 1 nur Daten zur Teilpopulation von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 vor.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie LUX-Lung 3 als niedrig eingestuft. Aus dieser Studie konnten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung für den 3. Datenschnitt als hoch eingestuft. Ausschlaggebend war der zu diesem Zeitpunkt mögliche relevante Einfluss des gerichteten Behandlungswechsels von Patienten des Chemotherapie-Arms auf eine Afatinibbehandlung. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt wurde hingegen als niedrig angesehen. Aus diesen Gründen wurden die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in der Gesamtschau des 2. und 3. Datenschnitts bewertet.

Für die Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Maßgeblich hierfür waren das offene Studiendesign sowie die Kombination von potenziell informativen Zensierungen und stark unterschiedlichen Behandlungszeiten (Median: 336 Tage im Afatinib-Arm und 105 Tage im Cisplatin + Pemetrexed-Arm), die wahrscheinlich mit stark unterschiedlichen Beobachtungszeiten einhergingen, da die Erhebung der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur bis zur Progression bzw. bis zum Start einer Folgetherapie erfolgte. Somit konnten für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Für die UE waren die Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen vermutlich gravierender als für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da die UE nur innerhalb des prädefinierten Zeitraums von 28 Tagen nach Behandlungsende erhoben wurden (336 + 28 Tage im Afatinib-Arm vs. 105 + 28 Tage im Cisplatin + Pemetrexed-Arm). Dies führte dazu, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung keine quantitative Aussage zum Ausmaß des Schadens von Afatinib getroffen wurde. Die im Bericht getroffenen qualitativen Aussagen basieren auf den naiven Proportionen für die als relevant angesehenen Schadenendpunkte.

## ***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 EGFR-Mutation Del19 ergibt sich in der

Gesamtschau von 2. und 3. Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed. Für Patienten mit EGFR-Mutation L858R gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist für diese Patienten damit nicht belegt. Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ergibt sich in der Gesamtschau von 2. und 3. Datenschnitt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

#### *Morbidität (Symptome)*

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen der krankheitsspezifischen Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) erfasst.

Für die Endpunkte **Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Husten und Haarausfall** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Daraus ergibt sich für die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Husten und Haarausfall jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für den Endpunkt **Dyspnoe** zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus. Daraus ergibt sich für Patienten mit Del19- oder L858R-EGFR-Mutation ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte **Fatigue und Schmerzen (Brust)** zeigte sich ebenfalls für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Das Ausmaß des Effekts war bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten nicht mehr als geringfügig.

Für die Endpunkte **Schmerzen und Obstipation** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für **Schmerzen** zeigte sich gleichzeitig ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter, für **Obstipation** durch das Merkmal Ethnie. Hieraus ergibt sich für die Patienten der Altersgruppe < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Schmerzen, für Patienten  $\geq$  65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den Endpunkt Obstipation ergibt sich für nicht asiatische Patienten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, für asiatische Patienten ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte **Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von

Afatinib. Somit ergibt sich für diese Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Endpunkte **Schlaflosigkeit**, **Appetitverlust**, **Bluthusten**, **Schmerzen (Arm / Schulter)**, **Schmerzen (andere)** und **periphere Neuropathie** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt **Appetitverlust** zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus. Für keine der Subgruppen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzw. nicht mehr als geringfügige Effekte. Somit ergibt sich für keinen der Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.

#### *Morbidität (Gesundheitszustand)*

Die Ergebnisse zur VAS des EQ-5D wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen, da zu dieser vom pU keine Subgruppenergebnisse vorgelegt wurden, obwohl sich bei der Symptomatik (Kategorie: Morbidität) mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 relevante Effektmodifikationen zeigten. Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für den Endpunkt **körperliche Funktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Für diesen Endpunkt wurde das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitsstatus**, **emotionale Funktion**, **kognitive Funktion**, **Rollenfunktion** und **soziale Funktion** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den Endpunkt **globaler Gesundheitsstatus** zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Für Patienten der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre zeigte sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten  $< 65$  Jahre zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Nebenwirkungen*

Die zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauer ermöglichte auf Grundlage der vorliegenden Daten keine quantitative Bewertung eines möglichen Schadens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden für die UE lediglich qualitative Aussagen auf Basis der naiven Proportionen getroffen.

Hinsichtlich der Endpunkte **SUE**, **Abbruch wegen UE** und **schwere UE** (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigten sich auf Basis der naiven Proportionen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den jeweiligen Raten des Afatinib- und des Chemotherapie-Arms. Für diese Endpunkte war lediglich eine Aussage dahin gehend ableitbar, dass sich trotz der erheblich längeren Beobachtungsdauer von Afatinib in den vorgelegten Daten kein Unterschied zuungunsten von Afatinib zeigte. Damit ist ein höherer oder geringerer Schaden von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed für diese Endpunkte nicht belegt.

### **Fragestellung 2: mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten**

Für die Fragestellung Afatinib versus Erlotinib oder Gefitinib bei mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelten Patienten lagen keine verwertbaren 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 wie folgt bewertet:

### **Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patienten**

Die Ergebnisse zeigten eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben. Im Folgenden wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 daher für die 3 verschiedenen Mutationsstatus separat dargestellt.

Für Patienten mit Del19-EGFR-Mutation gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für diese Subgruppe Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei die Zahl der positiven Effekte überwiegt. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit der Effekte sind dabei für alle Endpunkte aus diesen beiden Kategorien geringer als für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die Effekte sind nur vereinzelt abhängig von Alter und Ethnie, führen aber nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Subgruppen. In der Zusammenschau der Effekte ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einer Del19-EGFR-Mutation somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed.

In der Subgruppe der Patienten mit L858R-EGFR-Mutation ist für den Endpunkt Gesamtüberleben weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegt. Hinsichtlich der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für diese Subgruppe Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei die Zahl der positiven Effekte überwiegt. Die Effekte sind nur vereinzelt abhängig von Alter und Ethnie, führen aber nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Subgruppen. In der Gesamtschau ergibt sich somit für Patienten mit einer L858R-EGFR-Mutation ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L858R gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib für den Endpunkt Gesamtüberleben. Hinsichtlich Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigen sich Anhaltspunkte für positive und negative Effekte von Afatinib, wobei die Zahl der positiven Effekte überwiegt. Dies ist aber nicht ausreichend, um die negativen Effekte, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens, vollständig aufzuwiegen. Die Effekte sind vereinzelt abhängig von Alter und Ethnie, führen aber nicht zu einer unterschiedlichen Einschätzung des Zusatznutzens für die betrachteten Subgruppen. Insgesamt ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen als Del19 oder L858R ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zur Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit einem ECOG-PS von 2 liegen keine relevanten Daten zum Vergleich von Afatinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Damit ist ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

### **Fragestellung 2: mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten**

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib.

Tabelle 3: Afatinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

| Therapielinie   | Patientengruppe | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  | Subgruppe                           | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens |
|---|-----------------|--|-------------------------------------|---|
| nicht vorbehandelte Patienten   | ECOG-PS 0-1     | Gefitinib oder Erlotinib oder<br><b>Cisplatin</b> + (Vinorelbin, <b>Gemcitabin</b> , Docetaxel, Paclitaxel oder <b>Pemetrexed</b> )<br>oder<br>Carboplatin + (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) | EGFR-Mutation Del19                 | Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen            |
|   |                 |  | EGFR-Mutation L858R                 | Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen          |
|   |                 |  | andere <sup>b</sup> EGFR-Mutationen | Anhaltspunkt für geringeren Nutzen              |
|   | ECOG-PS 2       | <b>Gefitinib</b> oder <b>Erlotinib</b> oder<br>alternativ zu den unter ECOG-PS 0-1 angegebenen Kombinationstherapien:<br>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin   | Zusatznutzen nicht belegt           |   |
| Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie  |                 | <b>Gefitinib</b> oder <b>Erlotinib</b> oder<br>Docetaxel oder Pemetrexed   | 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 <b>fett</b> markiert. Die Vergleichstherapie Cisplatin + Gemcitabin wurde vom pU vergleichend herangezogen</p> <p>b: nicht ausschließlich L858R-, nicht ausschließlich Del19-EGFR-Mutation</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |                 |  |                                     |   |

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