

## 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 27.04.2016 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. Aus den Vorgaben des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen mit der jeweiligen festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Afatinib

Fragestellung	Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
1	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Docetaxel
2	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	BSC

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 jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Für erwachsene Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, hat der G-BA Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, hat der G-BA Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der pU erweitert die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Fragestellung 1 um Erlotinib und bewertet den Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib.

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

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung 1: Patienten, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist***

Die vom pU vorgelegten Daten sind ungeeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies betrifft sowohl die direkt vergleichende Studie als auch den präsentierten indirekten Vergleich.

#### *Direkter Vergleich*

Der pU erweitert die Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie um Erlotinib und leitet einen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib auf Basis der vorgelegten LUX-Lung-8-Studie ab. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie, die Afatinib mit Erlotinib vergleicht bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet und für die eine Zweitlinientherapie angezeigt ist.

Der pU begründet die Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit, dass aus seiner Sicht Erlotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet einen vergleichbaren therapeutischen Stellenwert wie Docetaxel habe. Der pU legt jedoch keine ausreichende Evidenz vor, aus der sich eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib mit Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet herleiten lässt. Erlotinib ist somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Deshalb wird die vom pU präsentierte Studie LUX-Lung 8 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

#### *Indirekter Vergleich*

Zusätzlich zum direkten Vergleich beschreibt der pU zur Fragestellung 1 einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Afatinib und Docetaxel mit dem Brückenkomparator Erlotinib. Auf der Seite von Afatinib identifizierte der pU die LUX-Lung-8-Studie und auf Seite von Docetaxel die TAILOR-Studie. Letztere ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die Erlotinib direkt mit Docetaxel bei Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen in Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie vergleicht. Der pU zieht allerdings den indirekten Vergleich nicht heran, um einen Zusatznutzen von Afatinib abzuleiten. Der pU begründet dies damit, dass die TAILOR-Studie für einen validen und methodisch korrekten Vergleich nicht geeignet sei.

Die Informationen zum Studiendesign sowie relevanter Patientencharakteristika zur TAILOR-Studie sind nicht ausreichend, um die Ähnlichkeit der TAILOR- und der LUX-Lung-8-Studie überprüfen zu können. Des Weiteren entspricht das in der TAILOR-Studie verwendete Dosierungsregime von Docetaxel nicht vollständig der Fachinformation. Schließlich berichtet

die TAILOR-Studie nur zu einem patientenrelevanten Endpunkt (Gesamtüberleben) Ergebnisse zur relevanten Patientenpopulation.

Aufgrund dieser Defizite wird der indirekte Vergleich übereinstimmend mit dem pU nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Afatinib herangezogen.

***Fragestellung 2: Patienten, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist***

Der pU legt in seinem Dossier zu Fragestellung 2 keine Daten zum Vergleich von Afatinib mit BSC vor.

**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:

Tabelle 3: Afatinib– Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine weitere Chemotherapie angezeigt ist	Docetaxel	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie).</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.