

# Anlage III



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

Datum	7. September 2015
Stellungnahme zu	Afatinib, Nr. 318, A15-17, Version 1.0, 13. August 2015
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a></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

## 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 an dieser Erkrankung, etwa 29.000 Männer und 13.000 Frauen verstarben daran. Der Tumor ist bei Männern (25 %) die häufigste 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 (2). Die Stadienverteilung ist bei Männern und Frauen vergleichbar und durch einen hohen Anteil an T4-Stadien (ca. 40 %) gekennzeichnet (1).</p> <p>Bei 80 % bis 85 % der Patienten liegt ein nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) vor, wobei nur eine Minderheit (ca. 15–20 %) eine potenziell kurative Therapie erhalten kann. Die Behandlung inoperabel fortgeschrittener und metastasierter NSCLC erfolgt in palliativer Intention und hat eine Verlängerung der Überlebenszeit, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduktion von tumorassoziierten Symptomen zum Ziel.</p> <p>Standardtherapie für Patienten in ausreichendem Allgemeinzustand mit NSCLC ohne Mutation des EGF-Rezeptors (EGFR) und ohne Mutation</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Anaplastische-Lymphom-Kinase(ALK)-Gens ist eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (3). Bei NSCLC und EGFR-Mutationen (ca. 10–15 % der Patienten) kann eine Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wie Gefitinib oder Erlotinib im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie höhere Ansprechraten sowie ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) (4) bewirken und wird daher in der Erstlinientherapie eingesetzt.</p> <p>Als Zweitlinientherapie wird bei NSCLC und nicht mutiertem EGFR eine Monochemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed empfohlen, bei TKI-vorbehandelten Patienten mit mutiertem EGFR eine platinbasierte Chemotherapie (3).</p> <p>Bei diesem Bewertungsverfahren handelt es sich um eine Zweitbewertung nach Ablauf der Befristung des ersten Bewertungsverfahrens 2014 (5). Für diese Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Ergebnisse aus einem neuen Datenschnitt vor.</p>	

## 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, S. 5	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></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 NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt:</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)									
	<table border="1" data-bbox="338 539 1182 1010"> <thead> <tr> <th data-bbox="338 539 427 587">Fragestellung</th> <th data-bbox="427 539 763 587">Teilpopulation<sup>a</sup></th> <th data-bbox="763 539 1182 587">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="338 587 427 938">1</td> <td data-bbox="427 587 763 938">                     nicht vorbehandelte Patienten                      oder                      nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0,1 oder 2                       nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2                 </td> <td data-bbox="763 587 1182 938"> <b>Gefitinib oder Erlotinib<sup>c</sup></b>                      oder  <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                      oder                      Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie)                      Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 938 427 1010">2</td> <td data-bbox="427 938 763 1010">Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie</td> <td data-bbox="763 938 1182 1010"> <b>Gefitinib oder Erlotinib</b>                      oder                      Docetaxel oder Pemetrexed                 </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="338 1010 1182 1074">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 data-bbox="338 1074 1182 1137">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 <b>fett</b> markiert.</p> <p data-bbox="338 1137 1182 1177">c: Gefitinib oder Erlotinib sind als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Patientengruppe anzusehen, unabhängig vom ECOG-PS.</p> <p data-bbox="338 1177 1182 1241">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</p> <p data-bbox="327 1265 1189 1396">Die AkdÄ stimmt der ZVT nicht zu. In dieser Indikation werden in den entsprechenden Leitlinien EGFR-TKI (Gefitinib, Erlotinib) als erste Wahl empfohlen (3;6). Ein Vergleich mit Chemotherapie ist nicht mehr zeitgemäß.</p>	Fragestellung	Teilpopulation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	1	nicht vorbehandelte Patienten oder nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0,1 oder 2  nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2	<b>Gefitinib oder Erlotinib<sup>c</sup></b> oder <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 oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	2	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	<b>Gefitinib oder Erlotinib</b> oder Docetaxel oder Pemetrexed	
Fragestellung	Teilpopulation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>									
1	nicht vorbehandelte Patienten oder nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0,1 oder 2  nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2	<b>Gefitinib oder Erlotinib<sup>c</sup></b> oder <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 oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) Alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin									
2	Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	<b>Gefitinib oder Erlotinib</b> oder Docetaxel oder Pemetrexed									

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, S. 7	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Es wurde nur die für die Zulassung relevante Studie LUX-LUNG 3 (7;8) eingeschlossen. Es handelt sich hierbei um eine noch nicht abgeschlossene, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB oder IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Der aktive Komparator war eine Chemotherapie mit Cisplatin plus Pemetrexed.</p> <p>Es wurden nur Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 (d. h. Allgemeinstatus 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich) in die Studie eingeschlossen. Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC liegt jedoch nicht selten ein ECOG-Status von 2 (d. h. gehfähig, aber keine Arbeiten möglich) oder höher vor. Es handelt sich hier um eine Selektion von Patienten mit überdurchschnittlicher Fitness und besserer Prognose.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial für den vorliegenden dritten Datenschnitt wird durch den Therapiewechsel (crossing-over) von Patienten aus dem Cisplatin-plus-Pemetrexed-Arm in den Afatinib-Arm erhöht.</p> <p>Durch Einschluss der Studie LUX-LUNG 3 in die frühe Nutzenbewertung sind nur Daten zur Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1 der Fragestellung 1 verfügbar.</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>Dossier pU, Modul 4A, S. 126</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 28, 37</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></b></p> <p>Folgende Endpunkte waren in der Studie LUX-LUNG 3 definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben</li> <li>• sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Das IQWiG hat die im Folgenden erwähnten Endpunkte als patientenrelevant definiert und in die Bewertung eingeschlossen. Die AkdÄ stimmt der Auswahl der Endpunkte durch das IQWiG zu.</p> <p><b>Gesamtüberleben</b></p> <p>Afatinib zeigte keinen Vorteil bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes Gesamtüberleben gegenüber Cisplatin plus Pemetrexed im dritten Datenschnitt in der Gesamtpopulation (medianes Gesamtüberleben: 28,2 Monate Afatinib vs. 28,2 Monate Cisplatin plus Pemetrexed; Hazard Ratio (HR) 0,88; p = 0,385).</p> <p>In den Subgruppenanalysen zeigte sich jedoch für Patienten mit der EGFR-Mutation Del19 ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben (medianes Gesamtüberleben: 33,3 Monate</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, S. 33	<p>Afatinib vs. 21,1 Monate Cisplatin plus Pemetrexed; HR 0,54; p = 0,002).</p> <p>Für Patienten mit der EGFR-Mutation L858R zeigte sich kein Überlebensvorteil für Afatinib, sondern eher ein Trend zu schlechterem Überleben als im Chemotherapie-Arm (medianes Gesamtüberleben: 27,6 Monate Afatinib vs. 40,3 Monate Cisplatin plus Pemetrexed; HR 1,30; p = 0,292).</p> <p>Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigte sich ein Trend zu einem Überlebensvorteil für Cisplatin plus Pemetrexed (medianes Gesamtüberleben: 15,4 Monate Afatinib vs. 40,8 Monate Cisplatin plus Pemetrexed; HR 2,42; p = 0,054).</p> <p><b>Morbidität und HRQoL</b></p> <p>Es wurden die mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobenen Daten zur Symptomatik und zur Lebensqualität der Patienten berücksichtigt.</p> <p>Dabei zeigte sich für Afatinib ein statistisch signifikanter Vorteil für die Symptome Dyspnoe (nur Patienten mit Del19 oder L858R-EGFR-Mutation), Übelkeit und Erbrechen, Husten, Fatigue, Haarverlust, Schmerzen (Brust), Schmerzen (nur Patienten &lt; 65 Jahre), Obstipation (nur nicht asiatische Patienten) sowie für den Endpunkt körperliche Funktion, jedoch bei anderen Endpunkten (Diarrhoe, Mundschmerzen, Schluckschmerzen) ein Vorteil für Cisplatin plus Pemetrexed.</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)
Dossier pU, Modul 4A, S. 199–200	<p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Beurteilung der aufgetretenen Nebenwirkungen wird durch die unterschiedliche Behandlungsdauer in beiden Therapiearmen erschwert, wie im Modul 4A des Dossiers beschrieben:</p> <p>„Bezogen auf das relative Risiko kommt es jedoch zu Verzerrungen aufgrund verschieden langer Behandlungsdauern (und damit auch Beobachtungsdauern) in den Therapie-Armen. Da die Beobachtungsdauer im Afatinib-Arm bedeutend länger war, sind daher relative Risiken basierend auf Häufigkeiten von Patienten mit UE [Unerwünschten Ereignissen] zuungunsten von Afatinib verzerrt. Daher wurden für die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien Analysen der Inzidenzdichten (pro Patientenjahr) präspezifiziert, welche die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Armen berücksichtigen. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde das Verhältnis dieser Inzidenzdichten (IDV) herangezogen.</p> <p>Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl von Patienten mit UE pro Patientenjahr. In die Analyse geht jeder Patient mit seiner Zeit unter Risiko für das UE ein. Dieser Zeitraum unter Risiko eines einzelnen Patienten beginnt mit der ersten Einnahme der Studienmedikation und endet zum Zeitpunkt des Auftretens des jeweiligen UE bzw. mit dem Ende der Behandlung. Hierdurch wird die individuelle Behandlungsdauer berücksichtigt und daher ist dieses Vorgehen</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, S. 35	<p>besser geeignet, um die UE in den LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien zu beschreiben. Allerdings können sich auch bei der Berechnung der IDV Verzerrungen ergeben, z. B. durch Zensierungen und durch Verletzung der zugrundeliegenden Annahme konstanter Hazards. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial dieser Analysen als hoch einzustufen.“</p> <p>Das IQWiG teilt diese Auffassung des pU nicht, sondern beurteilt die vom pU vorgelegten Auswertungen auf Basis der Inzidenzdichte zu den Nebenwirkungen als für die Nutzenbewertung nicht adäquat: „Da im vorliegenden Fall die mediane Beobachtungszeit im Afatinib-Arm jedoch drastisch (etwa um den Faktor 3) länger war als im Chemotherapie-Arm, wurde das Inzidenzdichteverhältnis ebenso wie das relative Risiko nicht als adäquate Auswertungsverfahren angesehen.“ Somit sind nur qualitative Aussagen zu dem Endpunkt „Nebenwirkungen“ möglich.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der ZVT für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ gilt daher als nicht belegt. Die AkdÄ stimmt dieser Bewertung des IQWiG zu.</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Der Zusatznutzen von Afatinib muss im Vergleich zu den anderen verfügbaren EGFR-TKI in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht werden. Der vorliegende Vergleich ist daher für die aktuelle klinische Situation nicht aussagekräftig.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 54	<p>Es gibt weiterhin mehrere Kritikpunkte an der eingeschlossenen Studie LUX-Lung 3 (z. B. heterogene Studienpopulation, offenes Studiendesign, unterschiedliche Therapiedauer in den Therapierarmen).</p> <p>Die eingereichten Daten zeigen für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin plus Pemetrexed lediglich für eine Subgruppe, nämlich Patienten mit der EGFR-Mutation Del19, einen Zusatznutzen. Aufgrund des nicht adäquaten Komparators Cisplatin plus Pemetrexed sollte jedoch aus Sicht der AkdÄ das Ausmaß des Zusatznutzens für diese Subgruppe nicht als erheblich bewertet werden.</p> <p>Bei den Patienten mit der EGFR-Mutation L858R zeigt sich kein Überlebensvorteil, sondern ein Trend zu einem schlechteren Überleben, welcher nicht durch die Ergebnisse im Bereich Symptome und HRQoL aufgewogen wird.</p> <p>Die AkdÄ folgt deshalb nicht der Empfehlung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib in diesen beiden Subgruppen.</p> <p>Für EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fort-geschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit ECOG-PS 0 oder 1 und einer aktivierenden Del19-EGFR-Mutation besteht aus Sicht der AkdÄ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib.</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>Für Patienten mit L858R-EGFR-Mutation ergibt sich kein Zusatznutzen von Afatinib.</p> <p>Demgegenüber besteht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bei Patienten mit anderen EGFR-Mutationen.</p> <p>Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 ebenso wie für mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen von Afatinib nicht belegt.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Die AkdÄ folgt in zwei Subgruppen nicht der Empfehlung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt den Zusatznutzen von Afatinib wie folgt festzusetzen:</p> <p>Für EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fort-geschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit ECOG-PS 0 oder 1 und einer aktivierenden Del19-EGFR-Mutation besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib.</p> <p>Für Patienten mit L858R-EGFR-Mutation ist ein Zusatznutzen von Afatinib nicht belegt.</p> <p>Für Patienten mit anderen EGFR-Mutationen besteht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.</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)
	Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 ebenso wie für mit einer platinbasierten Chemotherapie vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen von Afatinib nicht belegt.	

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): 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.
2. Robert Koch-Institut (RKI): 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](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile). Berlin, 9. Ausgabe 2013.
3. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii27-iii39.
4. Lee CK, Brown C, Gralla RJ et al.: 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: 595-605.

5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Afatinib, Nr. 206, A13-41, Version 1.0, 13.02.2014. Berlin, Stand 10. März 2014.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.(DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: April 2015.
7. 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.
8. 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.