

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

7. September 2015

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Afatinib**

**veröffentlicht am 17. August 2015  
Vorgangsnummer 2015-05-15-D-163  
IQWiG Bericht Nr. 318**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Afatinib (Giotrif®)
  4. 1. Keine zytostatische Vortherapie, guter Allgemeinzustand
    4. 1. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
    4. 1. 2. Subgruppenbildung
    4. 1. 3. Endpunkt Überlebenszeit
    4. 1. 4. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
    4. 1. 5. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome (PRO)
    4. 1. 6. Endpunkt Nebenwirkungen
  4. 2. Keine zytostatische Vortherapie, reduzierter Allgemeinzustand
  4. 3. Nach zytostatischer Vortherapie
5. Bericht des IQWiG
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

**1. Zusammenfassung**

Das erneute Verfahren zu Afatinib (Giotrif®) bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden *EGFR*-Mutationen wird nach Ablauf der in der Erstbewertung vom 8. Mai 2014 festgesetzten Frist durchgeführt. Afatinib gehört zur Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Der G-BA hat Subgruppen auf der Basis der Vorbehandlung und des Allgemeinzustandes definiert. Die festgelegten Vergleichstherapien unterscheiden sich in einigen Punkten vom ersten Verfahren. Einen Überblick über die Subgruppen und die Bewertungsvorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von pU und IQWiG**

Subgruppen		ZVT	pU		IQWiG			Festlegung 2014
Vortherapie	ECOG-PS		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	EGFR Aberration	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen
ohne	0-1	anderer TKI <u>oder</u> Cis-/Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum	beträchtlich	Beleg	del19	erheblich	Hinweis	beträchtlich, Hinweis
					Mutation L858R	gering	Anhaltspunkt	gering, Anhaltspunkt
					andere Mutationen	geringer	Anhaltspunkt	geringer, Hinweis
	2	anderer TKI <u>oder</u> Cis-/Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum* <u>oder</u> Gemcitabin <u>oder</u> Vinorelbin*	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	alle	kein	-	nicht belegt
mit	alle	anderer TKI <u>oder</u> Pemetrexed* <u>oder</u> Docetaxel*	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	alle	kein	-	nicht belegt

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, TKI – Tyrosinkinase-Inhibitor, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

\*Änderungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im ersten Verfahren

Gegenüber der ersten Nutzenbewertung hat sich die Datenlage nicht substantiell geändert. Unsere Anmerkungen sind:

- Entscheidend für die Nutzenbewertung ist die Studie LUX-Lung 3. Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Afatinib mit anderen EGFR-TKI liegen nicht vor.
- Afatinib ist ein hochwirksames Arzneimittel bei Patienten mit *EGFR*-Mutationen. Es führt zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und hat einen positiven Einfluss auf belastende, tumorbezogene Symptome.
- In der ersten Nutzenbewertung zu Afatinib hatte der G-BA zusätzlich zu klinischen definierten Subgruppe auch molekularbiologisch definierte Subgruppen in den Beschluss aufgenommen.
  - Etwa die Hälfte der Patienten mit *EGFR*-Mutationen hat eine del19. Diese Patienten sprechen besonders gut auf die Therapie mit TKI an. Afatinib führte in der Studie LUX-Lung 3 zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit trotz einer hohen Zahl von Patienten im Chemotherapie-Arm, die einen TKI als Zweitlinientherapie erhielten.
  - Die zweithäufigste genetische Aberration ist eine Mutation L858R. Bei diesen Patienten war unter Afatinib eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, ein positiver Einfluss auf die Lebensqualität, aber kein Überlebensvorteil gegenüber Chemotherapie nachweisbar.

- Die dritte Gruppe wurde als „andere Mutationen“ zusammengefasst. Diese Gruppe ist heterogen. Molekularbiologisch können TKI-sensitive von TKI-resistenten Mutationen unterschieden werden. Für letztere ist die Therapie mit Afatinib nicht indiziert.
- Belastende Nebenwirkungen von Afatinib im Grad  $\geq 3$  sind vor allem Diarrhoe, Mukositis und Hautausschlag. Kritische Spätnebenwirkungen bei längerer Einnahme von Afatinib sind bisher nicht berichtet worden.
- Die Wirksamkeit von Afatinib ist, im indirekten Vergleich, ähnlich derjenigen von Erlotinib und Gefitinib.
- Die Befristung der ersten Festlegung zu Afatinib war mit 1 Jahr sehr kurz.

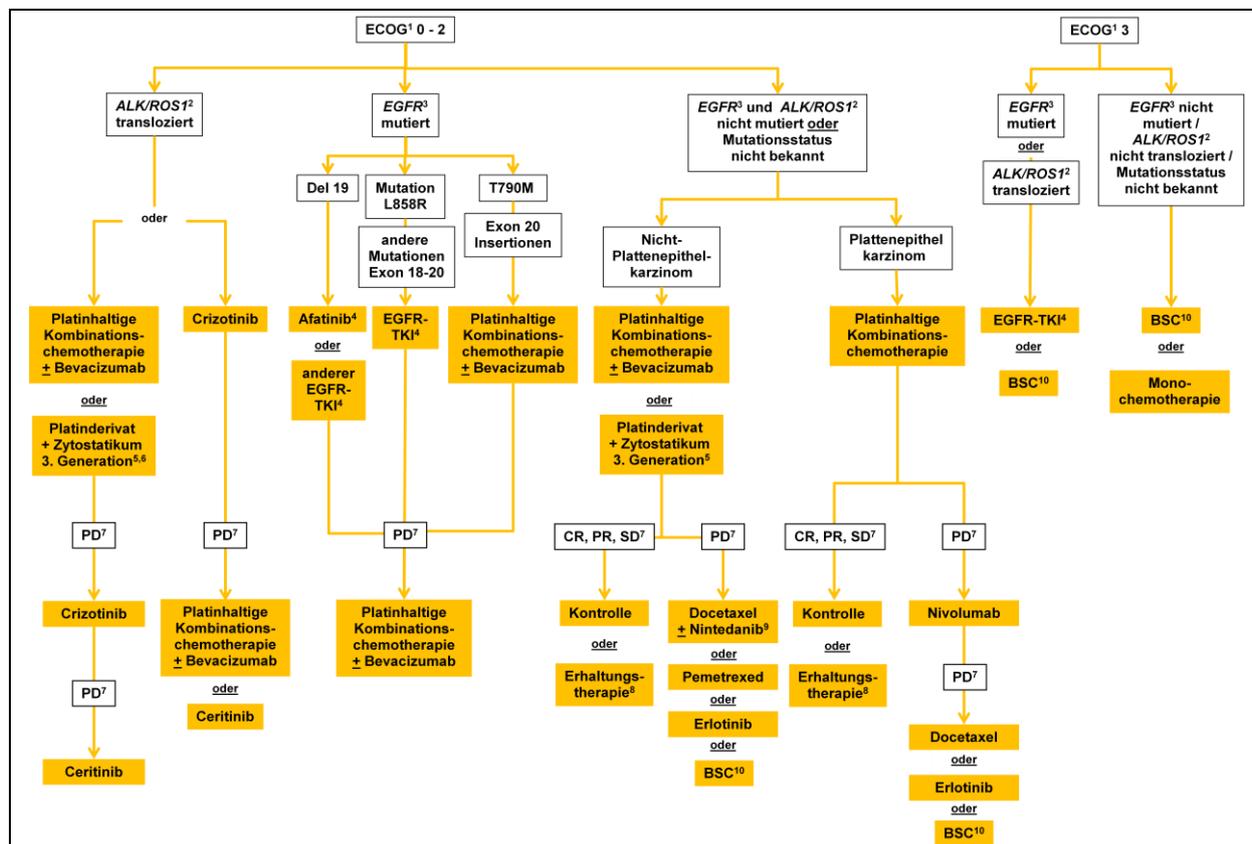
## 2. Einleitung

Die Daten zur Häufigkeit und zur Mortalität des Lungenkarzinoms haben sich seit dem ersten Verfahren zu Afatinib nicht wesentlich geändert [1, DGHO Stellungnahme 2014]. Änderungen in der Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ergaben sich in den vergangenen 18 Monaten durch die Neuzulassungen von

- Ceritinib für die Zweitlinientherapie des *ALK+* NSCLC
- Nintedanib in Kombination mit Docetaxel für die Zweitlinientherapie des Nicht-Plattenkarzinoms ohne aktivierende *ALK-*, *ROS1-* oder *EGFR*-Mutationen
- Nivolumab für die Zweitlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms ohne aktivierende *ALK-*, *ROS1-* oder *EGFR*-Mutationen.

Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].

**Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms**



Legende: <sup>1</sup>Eastern Cooperative Oncology Group – Klassifikation des Allgemeinzustandes; ; <sup>2</sup>ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; <sup>3</sup>EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; <sup>4</sup>Afatinib – Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit aktivierenden Exon 19-Deletionen; <sup>5</sup>Zytostatika 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; <sup>6</sup>bevorzugt Pemetrexed beim ALK+ NSCLC; <sup>7</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung; <sup>8</sup>Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Erlotinib unabhängig von Histologie und Vorbehandlung; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; <sup>9</sup>nur bei Adenokarzinom; <sup>10</sup>BSC – Best Supportive Care; <sup>11</sup> nur bei ALK+ NSCLC (nicht bei ROS1+ NSCLC);

### 3. Stand des Wissens

Basis für die Stratifikation der medikamentösen Therapie beim fortgeschrittenen NSCLC ist heute die gezielte molekulargenetische Diagnostik auf prädiktive Mutationen. Bei 12-15% der Patienten werden aktivierende Mutationen/Deletionen im EGFR-Gen nachgewiesen. Für ihre Therapie sind drei orale Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) zugelassen: Afatinib, Erlotinib und Gefitinib. Bei etwa der Hälfte dieser Aberrationen handelt es sich um Deletionen in Exon 19, bei etwa 40-45% um die Mutation L858R in Exon 21. Die restlichen Aberrationen sind heterogen.

In einer aktuellen Metaanalyse von 7 Studien zum Vergleich eines Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) versus Chemotherapie wurde ein signifikanter Vorteil für die TKI beim progressionsfreien Überleben mit einem Hazard Ratio von 0,37 ermittelt [3]. Der Vorteil war um 50% höher für Patienten mit del19 gegenüber der Mutation L858R.

Die Wirksamkeit von Afatinib wurde in zwei randomisierten Phase III Studien gegenüber Chemotherapie getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Afatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR mut+ Lungenkarzinom**

Studienname / Erstautor / Jahr	Region	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Switch <sup>2</sup>	RR <sup>3</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>5</sup> )	ÜLZ <sup>6</sup> (HR <sup>5</sup> )
LUX-Lung 3 Sequist, 2013 [4]	weltweit	Cisplatin Pemetrexed	Afatinib	345	70 <sup>10</sup>	23 vs 56 <sup>7</sup> p = 0,001	6,9 vs 11,1 0,58 <sup>8</sup> p = 0,004	23,5 vs 23,1 0,93 n. s. <sup>9</sup>
LUX-Lung 6 Wu, 2013 [5]	China	Cisplatin Gemcitabin	Afatinib	364	50 <sup>10</sup>	23 vs 67 p < 0,0001	5,6 vs 11,0 0,28 p < 0,0001	28,2 vs 28,2 0,88 n. s.

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> Switch – im Protokoll vorgesehener Behandlungswechsel vom Kontroll- in den TKI-Arm, in %; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; <sup>6</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>8</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>10</sup> Behandlung mit TKI, nicht begrenzt auf Afatinib;

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib in Deutschland ist die Studie LUX-Lung 3-Studie mit dem Vergleichsarm Cisplatin/Pemetrexed geeignet. Sie schloss auch Patienten aus Europa ein. 27,8% der Patienten waren Kaukasier. Für die erneute Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse eines neuen Datenschnitts zum Gesamtüberleben nach Erreichen der präspezifizierten Anzahl von Todesfällen vorgelegt.

#### 4. Dossier und Bewertung von Afatinib

##### 4.1. Ohne zytostatische Vortherapie, guter Allgemeinzustand

##### 4.1.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten ohne zytostatische Vortherapie in gutem Allgemeinzustand wurde eine Platin-basierte Kombinationstherapie oder die Therapie mit einem anderen TKI als Vergleich festgelegt. Das entspricht dem Standard, siehe Abbildung 1. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für den Vergleich mit Cisplatin/Pemetrexed entschieden, entsprechend dem Kontrollarm der Studie LUX-Lung 3. Zusätzlich wird seitens des pharmazeutischen Unternehmers auch der Zusatznutzen aus der Studie LUX-Lung 6 berechnet. Diese Studie wurde ausschließlich im asiatischen Raum und mit Cisplatin/Gemcitabin als Vergleichsarm durchgeführt. Da der Vergleichsarm vom deutschen Standard abweicht und diese Studie keine Kaukasier einschloss, ist sie nur eingeschränkt zur Festlegung des Zusatznutzens von Afatinib in Deutschland geeignet. Dass die Ergebnisse der Studie LUX-Lung 6 mit denen der LUX-Lung 3 gleichsinnig sind, erhöht die Datensicherheit bei der Nutzenbewertung von Afatinib.

In der klinischen Situation wird heute nicht mehr zwischen Chemotherapie oder TKI entschieden. Bei Nachweis einer *EGFR*-Mutation wird TKI aufgrund der höheren Wirksamkeit und der geringeren Nebenwirkungen empfohlen. Die klinische Frage ist, ob ein bestimmter TKI bevorzugt werden sollte. Daten direkt vergleichender, randomisierter Studien zu Afatinib versus Erlotinib oder Gefitinib liegen nicht vor.

##### 4.1.2. Subgruppenbildung

Im ersten Verfahren zu Afatinib hatte der G-BA den Vorschlag des IQWiG aufgegriffen und eine Bewertung nach molekulargenetisch definierten Subgruppen durchgeführt. Da die Studie LUX-Lung 3 nicht auf den Nachweis von Unterschieden innerhalb dieser Subgruppen angelegt war, hielten wir dieses Vorgehen für schwierig. Inzwischen liegt eine Metaanalyse vor, die eine unterschiedliche Sensitivität der beiden häufigsten genetischen Aberrationen del19 und L858R gegenüber TKI zeigt, siehe Kapitel 3.

Die dritte Gruppe der anderen oder „uncommon“ Mutationen ist heterogen. In der Studie LUX-Lung 3 umfasste sie 38 Patienten, davon 11 im Kontrollarm. Die Ergebnisse einer zusammenfassenden Analyse zur Wirksamkeit von Afatinib bei seltenen Mutationen in den Studien LUX-Lung 2, 3 und 6 ist in Tabelle dargestellt [6].

**Tabelle 3: Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen [6]**

Gruppe	Genetische Aberrationen	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>5</sup> )
1	Exon 18-21 Mutationen und Duplikationen (Leu861Gln, Gly719Ser, Gly719Ala, Gly719Cys, Ser768Ile, und seltene andere)	38	27 (71%)	10,7	19,4
2	T790M	14	2 (14%)	2,9	14,9
3	Exon 20 Insertionen	23	2 (9%)	2,7	9,2

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten;

In die Gruppe der anderen oder „uncommon“ Mutationen wurde auch ein Patient mit *EGFR*-Wildtyp eingeschlossen, er erhielt Afatinib. Das erschwert die Auswertung zusätzlich.

#### **4. 1. 3. Endpunkt Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Afatinib führte in der Studie LUX-Lung 3 insgesamt nicht zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit. In der Subgruppe von Patienten mit del19 war die Überlebenszeit signifikant verlängert mit einem HR von 0,54 zugunsten von Afatinib. Dieser Effekt ist bemerkenswert, weil insgesamt 70% der Patienten im Chemotherapie-Arm einen EGFR-TKI als Folgetherapie erhielten. Die Daten zeigen, dass nicht nur die Therapie mit dem TKI an sich hochwirksam ist, sondern dass auch der Einsatz in der Erstlinientherapie indiziert ist.

Für die Subgruppe der Patienten mit L858R-Mutation ergab sich kein signifikanter Unterschied.

In der dritten, sehr heterogenen Subgruppe von Patienten mit anderen Mutationen war die Überlebenszeit in der Chemotherapie-Gruppe länger, allerdings nicht statistisch signifikant.

#### **4. 1. 4. Endpunkt Progressionsfreies Überleben**

Das progressionsfreie Überleben war im Afatinib-Arm signifikant verlängert. Der Unterschied von 4,2 Monaten in der Gesamtgruppe ist klinisch relevant.

#### **4. 1. 5. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

In der klinischen Erfahrung sprechen Patienten mit *EGFR*-Mutationen innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen auf die Therapie mit einem TKI an. Das zeigt sich auch in der Studie LUX-Lung 3. Afatinib hatte einen positiven, statistisch signifikanten Effekt auf die tumorbezogenen und sehr belastenden Symptome Dyspnoe, Husten, Schmerzen und Fatigue.

#### **4. 1. 6. Endpunkt Nebenwirkungen**

Die Auswertung der Nebenwirkungen ist durch die sehr unterschiedliche Behandlungszeit in den beiden Therapiearmen verzerrt (335 Tage im Afatinib- vs 85 Tage im Chemotherapie-Arm). Die Nebenwirkungen von Afatinib sind Substanzklasseneffekte. Die Daten haben sich seit der ersten Nutzenbewertung von Afatinib nicht wesentlich geändert. Nach den Unterlagen des Dossiers sind bisher keine kritischen Langzeitnebenwirkungen aufgetreten. Die am stärksten belastende Nebenwirkung von Afatinib ist Diarrhoe (Grad 3/4:14,4%). Im Unterschied zur Studie LUX Lung 3 betrug die Rate von Diarrhoen im Grad 3/4 in der Studie LUX Lung 6 nur 4%, was mit der höheren Expertise der beteiligten Zentren im Umgang mit dieser Nebenwirkung erklärt werden kann. Die Afatinib-assoziierte Diarrhoe ist mit einfacher Prämedikation beherrschbar.

#### **4. 2. Ohne zytostatische Vortherapie, reduzierter Allgemeinzustand**

Der G-BA hat nach den Stellungnahmen und den Diskussionen im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Afatinib jetzt andere TKI, Cisplatin-basierte Chemotherapie oder Monotherapie mit Zytostatika als Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht der klinischen Situation. Ein reduzierter Allgemeinzustand kann tumorbedingt sein und durch kausale, antineoplastische Therapie gebessert werden. Hier ist klinische Erfahrung erforderlich. In Studien ist diese heterogene Patientenpopulation allerdings bisher kaum untersucht, Ergebnisse randomisierter Studien zu Afatinib fehlen.

#### 4.3. Mit zytostatischer Vortherapie

Für diese Patienten hat der G-BA die Therapie mit einem der beiden zugelassenen TKI als Vergleichstherapie festgelegt, das entspricht den Leitlinien. Auch aufgrund der Daten des vorliegenden Dossiers mit Nachweis eines Überlebensvorteils bei Patienten mit del19 trotz Switching empfehlen wir nachdrücklich den Einsatz von TKI in der Erstlinientherapie.

#### 5. Bericht des IQWiG

Das IQWiG verzichtet in seinem aktuellen Bericht auf die früher vorgenommene, zusätzliche Subgruppenbildung mit einer Altersgrenze bei 65 Jahren für Patienten mit L8585R-Mutation. Wir begrüßen dieses Vorgehen.

Im Bericht des IQWiG findet sich keine Berechnungen zum progressionsfreien Überleben, dem primären Endpunkt der Zulassungsstudie.

#### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Gegenüber der ersten Nutzenbewertung zu Afatinib ergeben sich keine substanziellen Änderungen. Afatinib ist ein hochwirksamer TKI bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und aktivierenden *EGFR*-Mutationen. Patienten mit del19 profitieren in besonders hohem Maße. Erstmals wurde für Afatinib eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gezeigt. Weiterhin liegen keine direkt vergleichenden Daten zu den anderen TKI Erlotinib und Gefitinib vor.

Die Patienten mit seltenen Mutationen können nach heutigem Erkenntnisstand nicht als homogene Gruppe distinkt bewertet werden. Sie umfassen Mutationen mit hoher Sensitivität für Afatinib und Resistenz-vermittelnde Mutationen. Das Ziel der Diagnostik muss sein, letztere frühzeitig zu identifizieren und die Patienten einer anderen Therapie zuzuführen.

Im indirekten Vergleich in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Afatinib mit denen von Erlotinib und Gefitinib vergleichbar.

#### 7. Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2015. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Afatinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020140314.pdf>
3. Lee CK, Wu YL, Ding PN et al.: Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With *EGFR* Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in *EGFR*-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis J Clin Oncol 17: 1958-1965, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.1736
4. Sequist SV et al.: Phase III Study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* Mutations. J Clin Oncol 31:3327-3334, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2806
5. Wu Y et al.: Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *EGFR* mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol published online Jan15, 2014. DOI:10.1016/S1473-2045(13)70604-1

6. Yang CL, Sequist LV, Geater SL et al.: Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 16:830-838, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00026-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00026-1)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm  
Mitglied im Vorstand - Sekretär