

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

22. August 2016

Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afatinib (neues Anwendungsgebiet, Plattenepithelkarzinom)

veröffentlicht am 1. August 2016

Vorgangsnummer 2016-05-01-D-226

IQWiG Bericht Nr. 411

1. Zusammenfassung
 2. Einleitung
 3. Stand des Wissens
 4. Dossier und Bewertung von Afatinib (Giotrif®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur
-

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Afatinib ist ein weiteres Verfahren zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem, nichtkleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) und plattenepithelialer Histologie. Afatinib wurde bereits bewertet in der gezielten Therapie von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Der G-BA hat für die Nutzenbewertung beim Plattenepithelkarzinom zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
für Docetaxel geeignet	Doxetaxel	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-
für Docetaxel nicht geeignet	Best Supportive Care	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

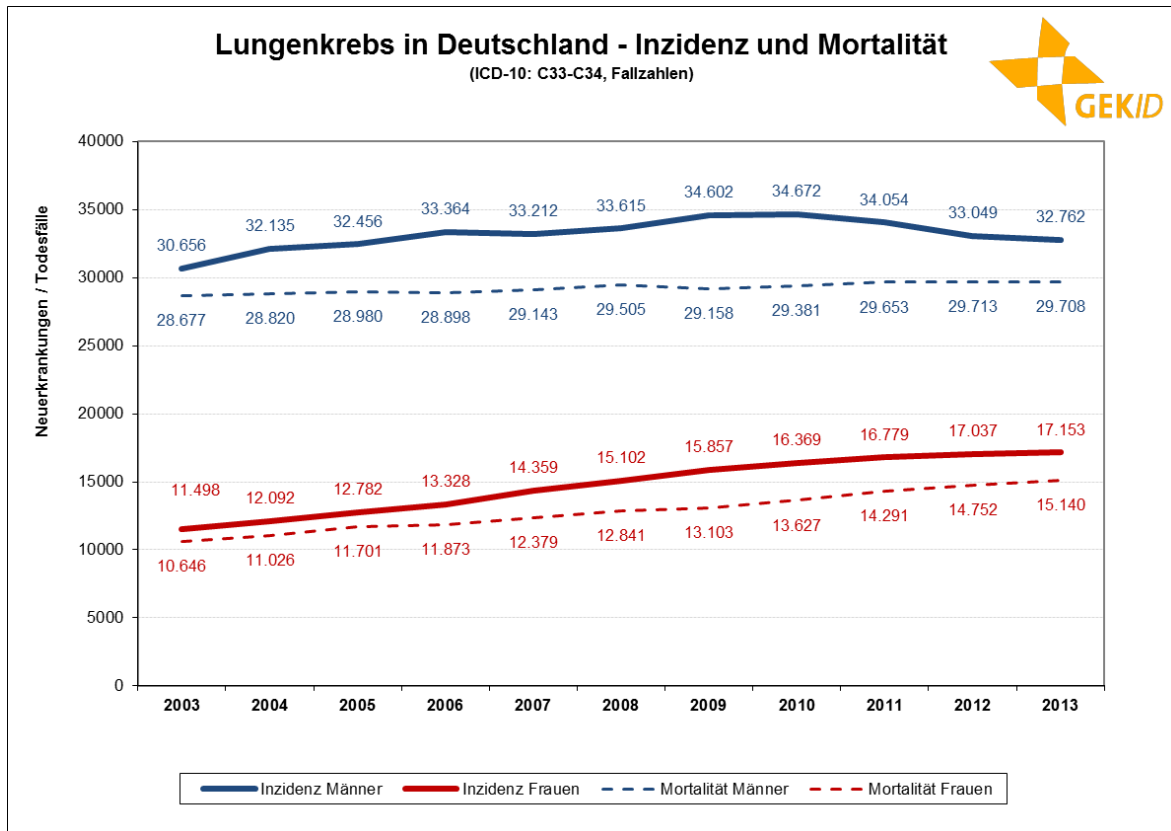
- Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht nur Docetaxel sondern auch der in dieser Indikation zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib geeignet.
- Afatinib führt in der Zweitlinientherapie von NSCLC-Patienten mit plattenepithelialer Histologie im Vergleich mit Erlotinib zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Überlebenszeit. Die Lebensqualität ist etwas besser im Afatinib-Arm.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Afatinib und unter Erlotinib gleich hoch. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen liegt bei 20%.
- Daten zum Vergleich von Afatinib versus Best Supportive Care bei Patienten, die nicht für Docetaxel geeignet sind, liegen nicht vor.

Das Spektrum der Optionen für NSCLC-Patienten mit metastasierter Erkrankung und plattenepithelialer Histologie ist im letzten Jahr über das Stadium einer Docetaxel-Monotherapie hinausgewachsen. Wirksamere Optionen sind Docetaxel + Ramucirumab oder eine Immuntherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab. TKI werden in der Zukunft vermutlich erst in der Dritt- oder Viertlinientherapie eingesetzt. Innerhalb dieser Substanzklasse ist Afatinib wirksamer als Erlotinib.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1], siehe [Abbildung 1](#). Lungenkrebs liegt damit bei Frauen an dritter Stelle, bei Männern an zweiter Stelle der Häufigkeit aller Krebserkrankungen.

Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität des Lungenkarzinoms in Deutschland (Neuerkrankungen/Todesfälle) [1]



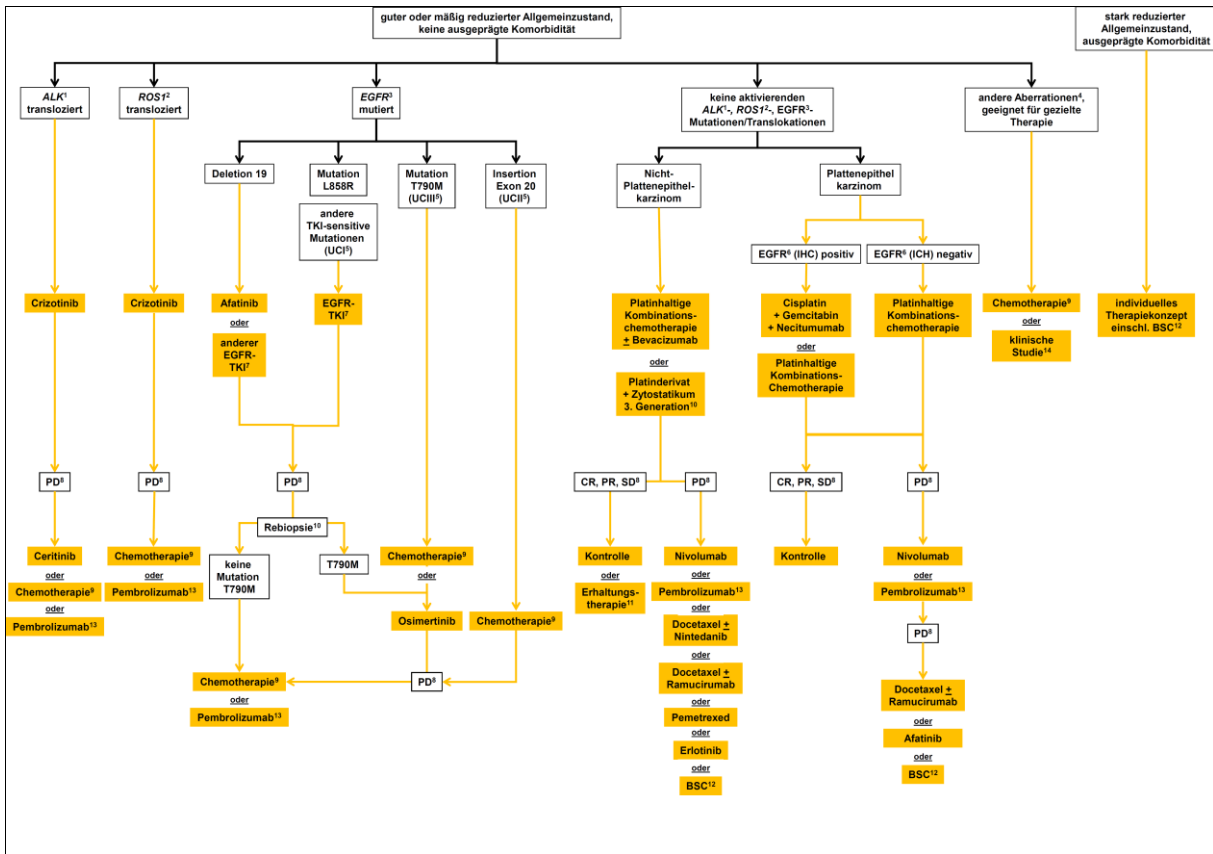
Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>

Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebsspezifischen Mortalität.

3. Stand des Wissens

Therapieentscheidende Parameter sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 2 dargestellt [2].

Abbildung 2: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; ⁵UC – uncommon mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁶EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (ICH); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³nur bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; ¹⁴klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

Bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Daten randomisierter, Standard-verändernder Studien sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und plattenepithelialer Histologie, nach Chemotherapie

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
Shepherd, 2000 [3]	NSCLC ⁶	Best Supportive Care	Docetaxel	104	0 vs 7,7 ⁷	1,5 vs 2,4 p = 0,001	4,6 vs 7,0 p = 0,047
Shepherd,	NSCLC	Placebo	Erlotinib	731	0 vs 8,1	1,8 vs 2,2	4,7 vs 6,7

2005 [4]					p < 0,001	0,61 p < 0,001	0,70 p < 0,001
Garrassino, 2013 [5]	NSCLC	Docetaxel	Erlotinib	222	15,5 vs 3,0 p = 0,001	2,9 vs 2,4 0,71 p = 0,02	8,2 vs 5,4 0,73 p = 0,05
Garon, 2014 [6]	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Ramucirumab	1253	14 vs 23 p < 0,001	3,0 vs 4,5 0,76 p < 0,0001	9,1 vs 10,5 0,86 p = 0,023
Soria, 2015 [7]	NSCLC, Platten- epithel	Erlotinib	Afatinib	759	3 vs 6 p = 0,05	1,9 vs 2,4 0,82 p = 0,04	6,8 vs 7,9 0,81 p = 0,008
Brahmer, 2015 [8]	NSCLC, Platten- epithel	Docetaxel	Nivolumab	272	9 vs 20 p = 0,008	2,8 vs 3,5 0,62 p < 0,001	6,0 vs 9,2 0,59 p < 0,001
Herbst, 2016 [9]	NSCLC, PD-L1 positiv	Docetaxel	Pembro- lizumab	688	9 vs 18 p = 0,0005	4,0 vs 3,9 n. s.	8,5 vs 10,4 0,71 p = 0,0008

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜZL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie bzw. Kontrolle;

Afatinib ist ein irreversibler Inhibitor von Tyrosinkinase der ErbB-Familie. Er blockt die Signalübertragung von EGFR, HER2, HER3 und HER4. Überexpression von EGFR ist einer der Pathomechanismen des NSCLC. Die Blockade des EGFR-Rezeptors mithilfe der monoklonalen Antikörper Cetuximab oder Nectinimumab führt in Kombination mit Chemotherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit [10].

4. Dossier und Bewertung von Afatinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie ist nachvollziehbar. Allerdings haben sich die Optionen in der systemischen Therapie des NSCLC innerhalb des letzten Jahres so schnell vermehrt, dass die ZVT nicht mehr alle Aspekte der Differenzialtherapie abbildet. Weitere Therapieoptionen sind

- Docetaxel + Ramucirumab
- Erlotinib
- Nivolumab
- Pembrolizumab

Erlotinib ist in dieser Indikation zugelassen. Wenn der Arzt sich für die Therapie mit einem EGFR-TKI entscheidet, hat er heute die Wahl zwischen Erlotinib und Afatinib. Erlotinib ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Afatinib.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LUX-Lung 8, eine multizentrische, randomisierte, offene, Phase III-Studie zum Vergleich von Afatinib versus Erlotinib. Zwei Drittel der Patienten (64%) kamen aus Europa. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert []. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Afatinib versus Best Supportive Care liegen nicht vor.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit **7,9** Monaten unter Afatinib versus **6,8** Monaten im Erlotinib-Arm statistisch signifikant verlängert. Der Hazard Ratio liegt bei **0,81**.

Ein Switching (Crossover) war in dieser Studie nicht vorgesehen. Die Zahl der Patienten mit Folgetherapie ist in den beiden Therapiearmen etwa gleich hoch (**47%** versus **45%**). Leider fehlt im Dossier eine Spezifizierung der Folgetherapien. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass ein größerer Prozentsatz von Patienten nachfolgend mit einem Arzneimittel behandelt wurde, das die Überlebenszeit signifikant verlängert.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben wurde durch Afatinib statistisch signifikant verlängert (Median 0,5 Monate; Hazard Ratio 0,82). Die Remissionsrate war in beiden Armen niedrig.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die Rate von Patienten mit einer Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität war unter Afatinib mit **36%** vs **28%** signifikant höher als unter Erlotinib. Auch die Rate von Patienten mit Verbesserung des Symptoms Husten lag unter Afatinib signifikant höher. Keine Unterschiede fanden sich bei den Symptomen Luftnot und Schmerz.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit jeweils **44%** in beiden Armen gleich häufig auf. Auch die Rate der Therapieabbrecher aufgrund von Nebenwirkungen war in den beiden Armen gleich (**20%** versus **17%**).

Nebenwirkungen im Grad 3/4 unter Afatinib waren Diarrhoe (10%), Exanthem/Akne (6%), Stomatitis (4%), Fatigue (2%) und Übelkeit (1%). Diarrhoe (69%) und Exanthem/Akne (67%) waren auch die häufigsten aller Nebenwirkungen. Diese Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie mit Docetaxel und führt keinen Vergleich gegenüber Erlotinib durch. Den indirekten Vergleich mit Docetaxel über den Brückenkomparator lehnt das IQWiG aus methodischen Gründen ab.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge haben sich in den letzten Jahren enorm erweitert. Nivolumab und Pembrolizumab sind bisher die Arzneimittel mit der größten Verbesserung der Überlebenszeit gegenüber dem bisherigen Standard.

Gezielte Anti-EGFR-Therapie ist ein wirksames Konzept bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge. Innerhalb der Substanzklasse der TKI ist Afatinib etwas wirksamer als Erlotinib. Die Nebenwirkungsrate ist hoch, mit wenigen Unterschieden zwischen den beiden Substanzen.

mangels vergleichender Studien in der Zweitlinientherapie versus Immuntherapie oder versus Docetaxel bleibt die Frage nach der Positionierung der TKI im Therapiealgorithmus offen. Vermutlich ist ihr zukünftiger Platz in der Dritt- oder Viertlinientherapie.

Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand sollte Afatinib aufgrund der belastenden Nebenwirkungen, vor allem der Diarrhoe, nur in Einzelfällen eingesetzt werden.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August, 2016. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18: 2095–2103, 2000. PMID: 10811675
4. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al.: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med:353:123-132, 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa050753
5. Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M et al.: Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type *EGFR* tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 14:981-988, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70310-3
6. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. Lancet 384:665-673, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X
7. Soria JC, Felip E, Cobo M et al.: Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 16:897-907, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00006-6
8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell

- non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 373:123-135, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1504627](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627)
9. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 387:1540-1550, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7)
 10. Necitumumab – Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2016-04-01-D-221, Stellungnahme der DGHO vom 22. Juli 2016. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Necitumumab%20DGHO%20Stellungnahme%2020160722.pdf>

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), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Michael Thomas (Universitätsklinikum Heidelberg, Thoraxklinik, Heidelberg), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie

Prof. Dr. V. Heinemann
Vorsitzender