

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afatinib (Giotrif[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG

Modul 4 A

EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	49
4.2.1 Fragestellung.....	50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	54
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	60
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	60
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	62
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	63
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	64
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	66
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	66
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	68
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	87
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	89
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	89
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	92
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	94
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	99
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	101
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	103
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	105
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	118
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	119
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	120
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	121
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	125
4.3.1.3.1.3 Objektive Ansprechrate – RCT.....	128
4.3.1.3.1.4 Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 – RCT.....	130

4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	153
4.3.1.3.1.6	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT	164
4.3.1.3.1.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	166
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT	168
4.3.1.3.1.9	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT	170
4.3.1.3.1.10	Besondere Nebenwirkungen – RCT	172
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	178
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	258
4.3.2	Weitere Unterlagen	266
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	266
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	266
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	266
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	267
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	267
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	269
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	270
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	270
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	270
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	271
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	271
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	272
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	273
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	273
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	274
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	275
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	279
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Studien für weitere Untersuchungen	281
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	283
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	287
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	288
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	289
4.3.2.3.3.3	Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen	291
4.3.2.3.3.4	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	293
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	295
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	300
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	301
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	304
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	306
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	333
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	334
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	335

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	335
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	335
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	335
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	336
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	337
4.7	Referenzliste.....	341
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		356
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		362
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		366
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		393
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		394
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		395
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		425

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Afatinib.....	20
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen: Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie); ECOG-PS 0-1.....	31
Tabelle 4-3: Anwendungssituation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	52
Tabelle 4-4: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Afatinib.....	58
Tabelle 4-5: Übersicht der Patientencharakteristika der zur Nutzenbewertung verwendeten Studien	70
Tabelle 4-6: Besondere Nebenwirkungen ausgewählt anhand der entsprechenden Fachinformationen	73
Tabelle 4-7: In Deutschland zugelassene onkologische Medikamente, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden	77
Tabelle 4-8: Häufigkeit der Initialsymptome bei Lungenkarzinom.....	83
Tabelle 4-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin.....	94
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT.....	106
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT.....	110
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT; LUX-Lung 3 Studie	116
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT; LUX-Lung 6 Studie	117
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT.....	118
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT.....	119
Tabelle 4-20: Operationalisierung der Zielgröße Gesamtüberleben	121
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT.....	121
Tabelle 4-22: Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation.....	123
Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	124
Tabelle 4-24: Operationalisierung progressionsfreies Überleben	125

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT	126
Tabelle 4-26: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	127
Tabelle 4-27: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate	128
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für objektive Ansprechrate in RCT	128
Tabelle 4-29: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	129
Tabelle 4-30: Operationalisierung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13.....	130
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 in RCT	131
Tabelle 4-32: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	134
Tabelle 4-33: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	136
Tabelle 4-34: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	138
Tabelle 4-35: Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	139
Tabelle 4-36: Ergebnisse zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie):	141
Tabelle 4-37: Ergebnisse zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	143
Tabelle 4-38: Ergebnisse zur Veränderung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	146
Tabelle 4-39: Ergebnisse zur Veränderung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	150
Tabelle 4-40: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	154
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT	155

Tabelle 4-42: Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	157
Tabelle 4-43: Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (präspezifizierte Responderanalyse, Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung	158
Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	159
Tabelle 4-45: Ergebnisse zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	161
Tabelle 4-46: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, anhand des EQ-5D UK Utility Scores sowie der EQ-VAS Skala aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	163
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtrate unerwünschter Ereignisse....	164
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in RCT	164
Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	166
Tabelle 4-50: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE).....	166
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT	167
Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Inzidenzdichten SUE aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	167
Tabelle 4-53: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ...	168
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in RCT.	169
Tabelle 4-55: Ergebnisse zu UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	169
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE	170
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE in RCT.....	171
Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	171
Tabelle 4-59: Operationalisierung von besonderen Nebenwirkungen	172
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für besondere Nebenwirkungen in RCT	173
Tabelle 4-61: Ergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	175

Tabelle 4-62: Anzahl der zu erwartenden zufällig signifikanten Ergebnisse von Interaktionstests.....	181
Tabelle 4-63: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte OS, PFS und ORR aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	182
Tabelle 4-64: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der LUX-Lung 3 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	183
Tabelle 4-65: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der LUX-Lung 6 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	184
Tabelle 4-66: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 3 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	185
Tabelle 4-67: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 6 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	186
Tabelle 4-68: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt objektive Ansprechrates in der LUX-Lung 3 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	187
Tabelle 4-69: p-Werte der Interaktionstests für die Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	188
Tabelle 4-70: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	193
Tabelle 4-71: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	195
Tabelle 4-72: p-Werte der Interaktionstests für die Verbesserung der Symptomatik (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalyse), gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	197
Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	198
Tabelle 4-74: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	204
Tabelle 4-75: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der	

Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	206
Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für die Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	208
Tabelle 4-77: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	213
Tabelle 4-78: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	215
Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Symptomatik nach Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalysen) aus RCT (Erstlinie).....	217
Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) ..	219
Tabelle 4-81: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	225
Tabelle 4-82: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	227
Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Operationalisierung Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	229
Tabelle 4-84: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responderanalyse), gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	233
Tabelle 4-85: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responderanalyse), gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	235
Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Fragebogen EORTC QLQ-C30 (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	235
Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	237

Tabelle 4-88: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	241
Tabelle 4-89: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	243
Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D UK Utility Score aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	244
Tabelle 4-91: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D UK Utility Score aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	244
Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	246
Tabelle 4-93: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	249
Tabelle 4-94: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	250
Tabelle 4-95: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	250
Tabelle 4-96: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	250
Tabelle 4-97: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (häufige vs. seltene Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	251
Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt besondere Nebenwirkungen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	252
Tabelle 4-99: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	254
Tabelle 4-100: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	254
Tabelle 4-101: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	255
Tabelle 4-102: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	256
Tabelle 4-103: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (häufige vs. seltene Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	257

Tabelle 4-104: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Ethnie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	257
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	267
Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	267
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	268
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	268
Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	269
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	271
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	271
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	272
Tabelle 4-113: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen	274
Tabelle 4-114: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für weitere Untersuchungen	275
Tabelle 4-115: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib	279
Tabelle 4-116: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie Erlotinib	279
Tabelle 4-117: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie Gefitinib.....	280
Tabelle 4-118: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	281
Tabelle 4-119: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	284
Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulation in der Zweitlinie – LUX-Lung 2..	286
Tabelle 4-121: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	287
Tabelle 4-122: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	288
Tabelle 4-123: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen.....	290
Tabelle 4-124: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate – weitere Untersuchungen.....	292
Tabelle 4-125: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen	292
Tabelle 4-126: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	293
Tabelle 4-127: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen	294

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse zum Gesamtüberleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen.....	296
Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse zum progressionsfreien Überleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen	297
Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse zur objektiven Ansprechrates in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen.....	298
Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse nach Alter zu unerwünschten Ereignissen in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen.....	299
Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht zu unerwünschten Ereignissen in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen.....	300
Tabelle 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	334
Tabelle 4-134: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	335
Tabelle 4-135: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen.....	338
Tabelle 4-136: Ovid: Suchstrategie EMBASE für die ZVT Erlotinib	357
Tabelle 4-137: Ovid: Suchstrategie MEDLINE für die ZVT Erlotinib	357
Tabelle 4-138: Ovid: Suchstrategie Cochrane für die ZVT Erlotinib	358
Tabelle 4-139: Ovid: Suchstrategie EMBASE für die ZVT Gefitinib.....	359
Tabelle 4-140: Ovid: Suchstrategie MEDLINE für die ZVT Gefitinib	360
Tabelle 4-141: Ovid: Suchstrategie Cochrane für die ZVT Gefitinib.....	360
Tabelle 4-142: Im Volltext ausgeschlossene Studien mit der Vergleichstherapie Erlotinib..	366
Tabelle 4-143: Im Volltext ausgeschlossene Studien mit der Vergleichstherapie Gefitinib .	378
Tabelle 4-144 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	393
Tabelle 4-145 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	394
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LUX-Lung 2	396
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LUX-Lung 3	406
Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LUX-Lung 6	415
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für LUX-Lung 3 Studie	426
Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für LUX-Lung 6 Studie	451

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie Erlotinib	276
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie Gefitinib	278
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen	289
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen	291

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl)
BI	Boehringer Ingelheim
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Del 19	Deletionen im Exon 19
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)
EQ-VAS	EuroQoL-Visual Analogue Scale
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GI	Gastrointestinal
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IA-Test	Interaktionstest
ICH-GCP	International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice
IDV	Inzidenzdichteverhältnis
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Independent Radiologic Review (unabhängige, radiologische Beurteilung)

ITT	Intention To Treat
i. v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
L858R	Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21
MTC	Mixed Treatment Comparison
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PICO-Schema	Hilfsschema für die Formulierung einer klinischen Frage zur Wirkung von Interventionen: Patient, Intervention, Vergleichsintervention (Comparison), Zielgröße (Outcome)
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
q. d.	quaque die (einmal täglich)
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSAP	Trial Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
UE	Unerwünschtes Ereignis

UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Mit Afatinib (Giotrif[®]) – als erstem irreversiblen ErbB (V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog)-Familienblocker – steht für eine molekular charakterisierte Population von Patienten mit EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor [epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor]-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer [NSCLC])) ein neuartiges und spezifisches Therapieprinzip zur Verfügung. Afatinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) und blockiert in irreversibler Weise alle aktiven Mitglieder der ErbB-Rezeptorfamilie (EGFR, ErbB2 und ErbB4). Hierdurch wird die intrazelluläre Signalweiterleitung, die das Tumorwachstum fördert, unterbunden. Da bei der Tumorentstehung sowohl EGFR und ErbB2 (Spicer und Rudman, 2010) als auch die anderen Mitglieder der ErbB-Familie (Yarden und Pines, 2012) eine wichtige Rolle spielen, wird von dem irreversiblen ErbB-Familienblocker Afatinib eine größere Wirksamkeit im Vergleich zu den bisherigen reversiblen TKI (Erlotinib, Gefitinib), die nur gegen ein Mitglied der ErbB-Rezeptorfamilie gerichtet sind, erwartet.

Ziel der Untersuchung ist die Bewertung und der Nachweis des Zusatznutzens von Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen im Vergleich zu den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT). Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets und der Differenzierung des G-BA bei der Benennung der ZVT ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum bei EGFR-TKI-naiven Patienten ohne Vorbehandlung mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-PS (Performance Status; Allgemeinzustand) 0-1. Boehringer Ingelheim (BI) hat sich begründet für Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als ZVT entschieden, da dies als evidenzbasierter, allgemein anerkannter Therapiestandard in Deutschland anzusehen ist (vgl. Abschnitt 3.1.2 Modul 3A). Unterstützend wurden die Ergebnisse der LUX-Lung 6 Studie dargestellt, die Afatinib mit Cisplatin+Gemcitabin vergleicht, um einen Überblick über die gesamte verfügbare Evidenz für diese Patientenpopulation zu geben.
2. Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zu Gemcitabin bei EGFR-TKI-naiven Patienten ohne Vorbehandlung mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS 2.
3. Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib oder Gefitinib bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt wurden.

4. Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib oder Gefitinib bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die mit mehr als einer Chemotherapie vorbehandelt wurden.

Im Rahmen des Entwicklungsprogramms von Afatinib wurden für die unter 2) und 4) angegebenen Therapiesituationen keine Interventionsstudien durchgeführt bzw. sind diese noch nicht abgeschlossen (LUX-Lung 7). Die Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency [EMA]) erteilte auch für diese Anwendungssituationen eine Zulassung für Afatinib.

Eine Übertragbarkeit der vergleichenden Nutzensaussagen für die Anwendungssituationen 1) und 3) auf die anderen Therapiesituationen erscheint auf Basis der besten verfügbaren Evidenz plausibel.

BI formuliert und adressiert im vorliegenden Dossier die Fragestellungen 1) und 3), für die Interventionsstudien zu Afatinib vorliegen, und diskutiert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situationen 2) und 4).

Die Nutzenbewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben [Overall Survival {OS}], Morbidität (progressionsfreies Überleben [Progression Free Survival {PFS}], objektive Ansprechrates [Objective Response Rate {ORR}], generelle Symptome einer Krebserkrankung und spezifische Symptome bei Lungenkrebs), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life [HRQoL]) und Nebenwirkungen vorgenommen.

Datenquellen

Die Daten zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Afatinib entstammen zwei randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien (Randomized Controlled Trial [RCT]) sowie einer einarmigen Phase-II-Studie. Bei allen drei Studien handelt es sich um Studien des Pharmazeutischen Unternehmers.

Für eine der RCT (LUX-Lung 3) lagen Analysen zu mehreren Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt (09. Februar 2012) wurde nach 221 Fällen von Krankheitsprogression durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurden die finale confirmatorische Analyse des primären Endpunkts PFS und eine Interimsanalyse für OS durchgeführt. Eine weitere Analyse des OS erfolgte auf Anfrage der Zulassungsbehörden basierend auf einem Datenschnitt vom 21. Januar 2013. Die finale Analyse wird durchgeführt, nachdem eine ausreichende Anzahl von Todesfällen (n=209) beobachtet wurde.

Der erste Datenschnitt für die LUX-Lung 6 Studie (29. Oktober 2012) erfolgte für die confirmatorische Analyse des primären Endpunkts PFS. Die finale Analyse für das OS ist ebenfalls geplant, nachdem eine ausreichende Anzahl an Todesfällen beobachtet wurde.

Für die einarmige LUX-Lung 2 Studie lagen ebenfalls mehrere Interim-Analysen vor. Der erste Datenschnitt erfolgte nach Abschluss der ersten Stufe am 17. Juli 2008. Der 1. Interimsbericht basiert auf den Daten vom 25. Februar 2010 und der Datenschnitt für den 2. Interimsbericht war am 6. April 2011.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektionskriterien grenzten die für die Nutzenbewertung relevanten Studien in Bezug auf folgende Kriterien ein:

Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Afatinib

Einschlusskriterien		
E1	Population	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. <i>Fragestellung 1:</i> Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 <i>Fragestellung 3:</i> Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)
E2	Intervention	Einsatz des Wirkstoffes Afatinib gemäß Fachinformation
E3	Vergleichstherapie	<i>Fragestellung 1:</i> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) <i>Fragestellung 3:</i> Gefitinib oder Erlotinib
E4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ OS • Morbidität / Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ ORR ○ Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik • HRQoL • Nebenwirkungen
E5	Studientyp	RCT. Bei Fehlen von RCT Verwendung von Studien der besten verfügbaren Evidenzstufe (§ 5 Abs. 3 Satz 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung [AM-NutzenV]).
E6	Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister in deutscher oder englischer Sprache.
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung

Es wurden keine Ausschlusskriterien definiert.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT wurden anhand der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Für die einarmige Studie wurde eine Beschreibung anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements vorgenommen. Die Studienpopulationen wurden anhand demografischer und prognostischer Faktoren beschrieben.

Verzerrungsaspekte wurden für RCT endpunktübergreifend und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgte den Vorgaben der Dossievorlage. Bei der einarmigen Studie wurde aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Studie wurde dennoch als relevant betrachtet, da diese Grundlage der Zulassung war und sie die beste verfügbare Evidenz darstellt.

Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente wurden überprüft und diskutiert.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten der beiden RCT LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 erfolgte nicht, da die Annahme der klinischen Homogenität anhand des PICO (Patient, Intervention, Vergleichsintervention [Comparison], Zielgröße [Outcome])-Schemas als nicht gerechtfertigt angesehen wurde.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Afatinib wurde mit der Zulassung durch die EMA bestätigt. Nachfolgend wird der medizinische Zusatznutzen von Afatinib bei EGFR-TKI-naiven NSCLC-Patienten beschrieben.

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1

Für die Population der EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS 0-1, die Afatinib als Erstlinientherapie erhielten, konnte eine RCT herangezogen werden, die einen direkten Vergleich von Afatinib mit Cisplatin+Pemetrexed zulässt (LUX-Lung 3 Studie). BI hat sich begründet für Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als ZVT in dieser Anwendungssituation entschieden, da dies als evidenzbasierter, allgemein anerkannter Therapiestandard in Deutschland anzusehen ist (vgl. Abschnitt 3.1.2 Modul 3A). Unterstützend werden die Ergebnisse der LUX-Lung 6 Studie dargestellt, die Afatinib mit Cisplatin+Gemcitabin vergleicht, um einen Überblick über die gesamte verfügbare Evidenz für diese Patientenpopulation zu geben.

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des OS konnte in der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis unreifer Daten festgestellt werden. In der jüngsten Analyse der LUX-Lung 3 Studie vom Januar 2013

unterschieden sich die medianen Überlebenszeiten in der Afatinib- bzw. Cisplatin+Pemetrexed-Gruppe mit 28,1 bzw. 28,2 Monaten minimal. Die Hazard Ratio (HR) betrug [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,91 [0,66; 1,25]; $p=0,5457$. In der LUX-Lung 6 Studie führten annähernd gleiche mediane Überlebenszeiten in der Afatinib- (22,1 Monate) und der Cisplatin+Gemcitabin-Behandlungsgruppe (22,2 Monate) zu einer statistisch nicht signifikanten HR [95%-KI] von 0,95 [0,68; 1,33] ($p=0,7593$).

Trotz überlagernder Effekte von mehreren Folgetherapien auf den Endpunkt OS wurde auf Basis unreifer Daten der LUX-Lung 3 Studie (Datenschnitt: Januar 2013) in der Subgruppe der Patienten mit einer EGFR-Mutation vom Typ Del 19 (Deletionen im Exon 19) ein statistisch signifikanter Unterschied im OS zugunsten von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed gezeigt (HR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,85]; $p=0,0059$). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit L858R Mutation (Substitution von Leucin [L] gegen Arginin [R] an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins [Tyrosinkinase-Domäne] aufgrund einer Punktmutation im Exon 2) als auch in der Subgruppe der Patienten mit häufigen Mutationen (L858R und Del 19) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der kleinen Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen (nicht L858R und nicht Del 19) war ein gegenläufiger Effekt beobachtbar, der statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 3,08 [1,04; 9,15]; $p=0,0337$). Hier ist jedoch zu beachten, dass dies eine kleine heterogene Subgruppe ist und zusätzlich Ungleichgewichte bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren wie Hirn-, Leber- und Knochenmetastasen vorlagen (Abschnitt 4.3.1.3.2). Daher ist dieses Ergebnis als nicht aussagekräftig zu werten, insbesondere da dies in der LUX-Lung 6 Studie nicht bestätigt wurde.

Die Ergebnisse der LUX-Lung 3 Studie zum OS für die Gruppe der Patienten mit einer Del 19-Mutation des EGFR wurden in der LUX-Lung 6 Studie bestätigt: Patienten mit einer EGFR-Mutation vom Typ Del 19 im Afatinib-Arm hatten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,80]; $p=0,0036$), während sich für die anderen Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten.

Die finale Analyse des OS ist bei ausreichender Anzahl von beobachteten Ereignissen geplant und steht zum Zeitpunkt der Dossiererstellung sowohl für die LUX-Lung 3 als auch die LUX-Lung 6 Studie noch aus.

Progressionsfreies Überleben

PFS ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie. Aufgrund der unabhängigen verblindeten Bewertung sowie aufgrund des Fehlens von Einflüssen von Folgetherapien erlaubt die Betrachtung dieses Endpunkts einen unverzerrten Vergleich der beiden Behandlungsarme in Bezug auf die Morbidität. Die hohe Wirksamkeit von Afatinib bei noch nicht vorbehandelten EGFR-Mutations-positiven NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV (Union for International Cancer Control [UICC] 6. Auflage) zeigt sich eindrucksvoll in beiden zweiarmigen Studien anhand eines längeren PFS gegenüber der ZVT, welches eine deutliche Verzögerung der Krankheitsprogression bedeutet. In der LUX-Lung 3

Studie betrug das mediane PFS im Afatinib-Arm 11,1 Monate und war damit um 4,2 Monate länger als das mediane PFS im Chemotherapie-Arm (6,9 Monate). Die HR [95%-KI] von 0,58 [0,43; 0,78] ($p=0,0004$) zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed, dem evidenzbasierten, allgemein anerkannten Therapiestandard (Abschnitt 3.2.2 in Modul 3A). In der LUX-Lung 6 Studie kam es in der Afatinib-Gruppe, verglichen mit der Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe, im Median 5,4 Monate später zu einer Progression der Erkrankung (11,0 Monate vs. 5,6 Monate). Die HR [95%-KI] von 0,28 [0,20; 0,39] ($p<0,0001$) zeigt somit einen noch deutlicheren Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin.

Objektive Ansprechrates

Die ORR wurde unabhängig und verblindet nach den RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-Kriterien 1.1 festgestellt, so dass eine hohe Datenqualität für den Vergleich der Behandlungsarme vorliegt. Sowohl in der LUX-Lung 3 Studie als auch in der LUX-Lung 6 Studie konnte eine signifikant höhere ORR unter Afatinib-Behandlung gegenüber der Chemotherapie nachgewiesen werden. In der LUX-Lung 3 Studie wiesen 56,1% der mit Afatinib behandelten Patienten ein objektives Ansprechen im Vergleich zu 22,6% der Patienten in der Cisplatin+Pemetrexed-Gruppe auf. Das Relative Risiko (RR) [95%-KI] betrug 2,48 [1,74; 3,54] ($p<0,0001$) und zeigte damit einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib. Noch deutlicher ist die Überlegenheit von Afatinib in der LUX-Lung 6 Studie, in der 66,9% vs. 23,0% der Patienten in der Afatinib- bzw. Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe ein objektives Ansprechen zeigten. Das RR [95%-KI] betrug 2,92 [2,08; 4,09] ($p<0,0001$).

Symptomatik

Die Symptomatik wurde anhand der Fragebögen European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 (generelle Symptome einer Krebserkrankung, C=Cancer) und EORTC QLQ-LC13 (lungenkrebsspezifische Symptome, LC [Lung Cancer]) erhoben. Die Ergebnisse werden anhand zweier Analysen dargestellt, die klinisch relevante Veränderungen für unterschiedliche patientenrelevante Nutzenaspekte abbilden:

1. Responderanalyse des Anteils an Patienten, die durchschnittlich eine Verbesserung des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte erreicht haben (Osoba et al., 1998).
2. Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der jeweiligen Symptome um ≥ 10 Punkte (Osoba et al., 1998).

Die Symptome wurden gemäß Abschnitt 4.2.5.2 als schwerwiegend (Dyspnoe, Schmerzen, Husten, Bluthusten, Lungenkrebs-symptome und Fatigue) bzw. nicht schwerwiegend (Schlaflosigkeit, Schluckbeschwerden)¹ klassifiziert.

¹ Um eine Doppelzählung zu vermeiden, werden die anderen in den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfassten Symptome (therapieassoziierten Symptome) unter Nebenwirkungen berücksichtigt.

Schwerwiegende Symptome

Dyspnoe

In der LUX-Lung 3 Studie gab im Afatinib-Arm ein größerer Anteil der Patienten im EORTC QLQ-C30-Fragebogen an, eine Verbesserung der Dyspnoe um mindestens 10 Punkte zu verspüren. Das RR [95%-KI] zeigte für die LUX-Lung 3 Studie (1,49 [1,07; 2,08]) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed ($p=0,0195$). Auch die Ergebnisse des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 zur Dyspnoe belegen diese Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (RR: 1,68; 95%-KI: [1,16; 2,43]; $p=0,0061$). Unterstützt wird dieses Ergebnis durch die Resultate der LUX-Lung 6 Studie zur Verbesserung der Dyspnoe-Symptomatik gegenüber Cisplatin+Gemcitabin. Auch hier erlebte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten im Afatinib-Arm eine durchschnittliche Verbesserung um mindestens 10 Punkte, sowohl gemessen anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogen (RR [95%-KI]: 1,43 [1,05; 1,94]; $p=0,0229$) als auch anhand des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 (RR: 2,35; 95%-KI: [1,50; 3,67]; $p=0,0002$).

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe war in der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie unter der Afatinib-Therapie in beiden Fragebögen signifikant länger als unter der Cisplatin+Pemetrexed- bzw. der Cisplatin+Gemcitabin-Behandlung. Bei Auswertung des EORTC QLQ-C30 betrug die HR [95%-KI] in der LUX-Lung 3 Studie 0,48 [0,33; 0,68] ($p<0,0001$) und 0,43 [0,30; 0,62] ($p<0,0001$) in der LUX-Lung 6 Studie. Bei Auswertung des EORTC QLQ-LC13 belief sich die HR [95%-KI] auf 0,68 [0,50; 0,93] ($p=0,0145$) in der LUX-Lung 3 Studie und auf 0,54 [0,40; 0,73] ($p<0,0001$) in der LUX-Lung 6 Studie.

Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen nach EORTC QLQ-C30 ergaben sich in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im EORTC QLQ-LC13 hingegen zeigten in der LUX-Lung 3 Studie mehr Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzen in Arm/Schulter (RR [95%-KI]: 1,70 [1,08; 2,69]; $p=0,0215$) zugunsten von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed. In der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich für alle Schmerzskalen des EORTC QLQ-LC13-Fragebogens eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung, denn mehr Patienten im Afatinib-Arm als im Cisplatin+Gemcitabin-Arm berichteten sowohl eine Verbesserung der Schmerzen in der Brust (RR [95%-KI]: 1,56 [1,11; 2,21]; $p=0,0115$), als auch in Arm/Schulter (RR [95%-KI]: 1,49 [1,05; 2,12]; $p=0,0258$) sowie bei anderen Schmerzen (RR [95%-KI]: 1,51 [1,00; 2,27]; $p=0,0476$).

In der LUX-Lung 3 Studie war eine Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed für die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen in der Brust, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13, nachweisbar (HR [95%-KI]: 0,65 [0,44; 0,94]; $p=0,0226$). Eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen durch Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin, gemessen mittels EORTC QLQ-C30, konnte in der LUX-Lung 6 Studie nachgewiesen werden (HR [95%-KI]: 0,70

[0,51; 0,96]; $p=0,0265$). Ebenso wurden, gemessen mit dem EORTC QLQ-LC13, statistisch signifikant längere Zeiten bis zur Verschlechterung der Schmerzen in der Brust (HR [95%-KI]: 0,52 [0,35; 0,75]; $p=0,0005$) und Arm/Schulter (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,79]; $p=0,0011$) erreicht.

Husten

Das Symptom Husten wurde anhand des EORTC QLQ-LC13 erhoben. In der LUX-Lung 3 Studie konnte jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed hinsichtlich der Verbesserung des Hustens (RR [95%-KI]: 1,53 [1,16; 2,03]; $p=0,0028$) und der Zeit bis zur Verschlechterung des Hustens HR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,87]; $p=0,0072$) gezeigt werden. Diese statistisch signifikant besseren Effekte von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin wurden in der LUX-Lung 6 Studie sowohl für die Symptomverbesserung des Hustens (RR [95%-KI]: 1,56 [1,22; 1,99]; $p=0,0004$) als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung des Hustens (HR [95%-KI]: 0,45 [0,30; 0,69]; $p=0,0001$) bestätigt.

Bluthusten

Für das Symptom Bluthusten, erhoben anhand des EORTC QLQ-LC13, konnte in der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie kein statistisch signifikanter Effektunterschied zwischen Afatinib und Cisplatin+Pemetrexed sowie Cisplatin+Gemcitabin festgestellt werden.

Lungenkrebssymptome

Die Lungenkrebssymptome (Dyspnoe, Husten, Schmerzen [Brust, Arm/Schulter], Bluthusten) wurden mittels EORTC QLQ-LC13 erhoben. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lungenkrebssymptome war in der LUX-Lung 3 Studie im Afatinib-Arm gegenüber dem Vergleichsarm Cisplatin+Pemetrexed signifikant verlängert (HR [95%-KI]: 0,62 [0,41; 0,94]; $p=0,0226$).

In der LUX-Lung 6 Studie konnte für den Anteil der Patienten, die von einer Verbesserung der Lungenkrebssymptome berichteten ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gezeigt werden (RR [95%-KI]: 2,76 [1,75; 4,36]; $p<0,0001$). Ebenso war die Zeit bis zur Verschlechterung der Lungenkrebssymptome im Afatinib-Arm statistisch signifikant länger (HR [95%-KI]: 0,24 [0,15; 0,37]; $p<0,0001$).

Fatigue

Das Symptom Fatigue wurde mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue war in beiden RCT, LUX-Lung 3 Studie und LUX-Lung 6 Studie, jeweils im Afatinib-Arm statistisch signifikant länger als im Cisplatin+Pemetrexed- (HR [95%-KI]: 0,69 [0,52; 0,92]; $p=0,0094$) bzw. Cisplatin+Gemcitabin-Arm (HR [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,71]; $p<0,0001$).

Unter Afatinib-Behandlung zeigten mehr Patienten der LUX-Lung 6 Studie eine Verbesserung der Fatigue um mindestens 10 Punkte als unter der Cisplatin+Gemcitabin-

Therapie. Das RR [95%-KI] betrug 2,04 [1,33; 3,11] ($p=0,0010$) und zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib.

Nicht schwerwiegende Symptome

Schlaflosigkeit

Das Symptom Schlaflosigkeit wurde anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. In der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie war zwischen den Behandlungsarmen beim Anteil der Patienten, die eine Verbesserung der Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte erreicht haben, kein statistisch signifikanter Unterschied nachzuweisen.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Schlaflosigkeit war jedoch in der LUX-Lung 6 Studie in der Afatinib-Gruppe statistisch signifikant länger als in der Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,46 [0,32; 0,66]; $p<0,0001$).

Schluckbeschwerden

Das therapieassoziierte Symptom Schluckbeschwerden wurde mittels des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Hier zeigte sich sowohl in der LUX-Lung 3 Studie als auch in der LUX-Lung 6 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beim Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des Symptoms um mindestens 10 Punkte erreichten.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Schluckbeschwerden war hingegen in beiden Studien in der Afatinib-Gruppe statistisch signifikant kürzer als in der Cisplatin+Pemetrexed- bzw. der Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe (HR [95%-KI]: 1,85 [1,31; 2,61]; $p=0,0004$ bzw. 1,56 [1,06; 2,30]; $p=0,0233$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die HRQoL wurde anhand der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D (EuroQoL-5 Dimensions) erhoben. Analog zur Darstellung der Symptomatik werden für den EORTC QLQ-C30 die klinisch relevanten Veränderungen durch die Responderanalysen sowie die Zeit bis zur Verschlechterung dargestellt:

1. Responderanalyse des Anteils an Patienten, die durchschnittlich eine Verbesserung des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte erreicht haben (Osoba et al., 1998).
2. Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der jeweiligen Symptome um ≥ 10 Punkte (Osoba et al., 1998).

Die Analysen des EQ-5D Fragebogens umfassen die Mittelwerte bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die entsprechende Mittelwertsdifferenz der beiden Behandlungsarme.

Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 zeigen, dass in der LUX-Lung 3 Studie eine Verbesserung der körperlichen Funktion um mindestens 10 Punkte von mehr Patienten im Afatinib-Arm als im Cisplatin+Pemetrexed-Arm erreicht wurde. Der Unterschied war statistisch signifikant mit einem RR [95%-KI] von 2,17 [1,21; 3,88] ($p=0,0092$). Die Zeit bis

zur Verschlechterung der körperlichen Funktion war in der LUX-Lung 3 Studie für Afatinib länger als für Cisplatin+Pemetrexed (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98]; p=0,0353).

Auch in der LUX-Lung 6 Studie erreichten statistisch signifikant mehr Patienten der Afatinib-Gruppe eine Verbesserung der körperlichen Funktion als in der Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe (RR [95%-KI]: 1,78 [1,08; 2,92]; p=0,0225). Darüber hinaus war Afatinib auch bei der Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (RR [95%-KI]: 1,87 [1,20; 2,90]; p=0,0057), der Rollenfunktion (RR [95%-KI]: 1,63 [1,04; 2,56]; p=0,0327) und der sozialen Funktion (RR [95%-KI]: 1,93 [1,20; 3,09]; p=0,0064) Cisplatin+Gemcitabin überlegen. In der LUX-Lung 6 Studie war die Zeit bis zur Verschlechterung der HRQoL anhand des EORTC QLQ-C30 über die körperliche Funktion hinaus (HR [95%-KI]: 0,37 [0,26; 0,51]; p<0,0001) auch für alle anderen Subskalen signifikant länger bei Afatinib-Behandlung als unter Cisplatin+Gemcitabin-Therapie: globaler Gesundheitszustand (HR [95%-KI]: 0,56 [0,41; 0,76]; p=0,0002), emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,54 [0,38; 0,77]; p=0,0005), kognitive Funktion (HR [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,96]; p=0,0269), Rollenfunktion (HR [95%-KI]: 0,65 [0,47; 0,89]; p=0,0062) und soziale Funktion (HR [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,71]; p<0,0001).

Anhand des EQ-5D UK Utility Scores und der EQ-VAS (EuroQoL-Visual Analogue Scale) zeigten sich in der LUX-Lung 3 Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Afatinib und Cisplatin+Pemetrexed. In der LUX-Lung 6 Studie gaben die Patienten im Afatinib-Arm gegenüber den Patienten im Cisplatin+Gemcitabin-Arm eine signifikant bessere Lebensqualität anhand des EQ-5D UK Utility Scores und der EQ-VAS an. Die Mittelwertdifferenz des EQ-5D UK Utility Scores [95%-KI] von 0,065 [0,035; 0,095] (p<0,0001) sowie die der EQ-VAS [95%-KI] 6,4 [4,6; 8,1] (p<0,0001) zeigten signifikante Unterschiede zugunsten von Afatinib.

Nebenwirkungen

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)

In der LUX-Lung 3 Studie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtrate der UE (Inzidenz pro Patientenjahr). Bezüglich der Gesamtrate der UE war die Anzahl der Patienten mit UE pro Patientenjahr in der LUX-Lung 6 Studie signifikant geringer für die Afatinib-Gruppe im Vergleich zur Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe. Dies ist am Inzidenzdichteverhältnis (IDV) [95%-KI] von 0,54 [0,43; 0,67] ablesbar.

Schwerwiegende UE (SUE)

Die Anzahl der Patienten mit SUE pro Patientenjahr war in der LUX-Lung 3 Studie im Afatinib-Arm wesentlich geringer als im Cisplatin+Pemetrexed-Vergleichsarm. Das entsprechende IDV [95%-KI] lag bei 0,41 [0,26; 0,66]. Unterstützt wurde dieses Ergebnis für die SUE durch das Resultat der LUX-Lung 6 Studie, in der das IDV von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin bei 0,40 [0,21; 0,77] lag.

UE eines Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3

Bezüglich der UE eines CTCAE-Grads ≥ 3 war die Anzahl der Patienten mit UE pro Patientenjahr für die Afatinib-Gruppe mit 1,18 vs. 3,17 in der Cisplatin+Pemetrexed-Gruppe wesentlich geringer (IDV [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,50]). In der LUX-Lung 6 Studie wurde dieses Ergebnis bestätigt. Hier belief sich das IDV [95%-KI] auf 0,16 [0,12; 0,22]. In der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich bereits ohne Berücksichtigung der variablen Beobachtungsdauern ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin anhand der naiven Proportionen von UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (46,9% vs. 61,9%; RR [95%-KI]: 0,76 [0,62; 0,92]).

Therapieabbrüche aufgrund UE

Die Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE pro Patientenjahr betrug in der LUX-Lung 3 Studie 0,15 im Afatinib-Arm bzw. 0,51 im Cisplatin+Pemetrexed-Arm und in der LUX-Lung 6 Studie 0,09 im Afatinib-Arm bzw. 1,57 im Cisplatin+Gemcitabin-Arm. Die Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE (pro Patientenjahr) war somit in beiden Studien (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6) unter Afatinib-Therapie statistisch signifikant geringer als unter Cisplatin+Pemetrexed (IDV [95%-KI]: 0,28 [0,16; 0,51]) oder Cisplatin+Gemcitabin (IDV [95%-KI]: 0,06 [0,03; 0,09]). In der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich bereits ohne Berücksichtigung der variablen Beobachtungsdauern anhand der naiven Proportionen (9,6% vs. 39,8%) ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (RR [95%-KI]: 0,24 [0,15; 0,38]).

Besondere Nebenwirkungen²

Für eine Vielzahl von besonderen Nebenwirkungen lagen in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie statistisch signifikante Unterschiede bei der Anzahl der Patienten mit UE pro Patientenjahr zugunsten von Afatinib vor. Die naiven Raten ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauern zeigten in der Regel die gleichen Ergebnisse. Die IDV [95%-KI] für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin betragen: Anämie (0,06 [0,03; 0,12] bzw. 0,07 [0,04; 0,12]), Appetitverlust (0,12 [0,08; 0,16] bzw. 0,07 [0,05; 0,11]), Fatigue (0,13 [0,09; 0,18] bzw. 0,10 [0,06; 0,15]), Haarausfall (0,21 [0,12; 0,38] bzw. 0,07 [0,03; 0,19]), Leukopenie (0,03 [0,01; 0,05] bzw. 0,01 [0,01; 0,02]), Neuropathie (0,17 [0,10; 0,31] bzw. 0,16 [0,05; 0,51]), Niereninsuffizienz (0,11 [0,05; 0,22] bzw. 0,13 [0,06; 0,27]), Übelkeit und Erbrechen (0,06 [0,04; 0,08] bzw. 0,01 [0,01; 0,02]), Verstopfung (0,09 [0,06; 0,14] bzw. 0,03 [0,02; 0,07]). Das IDV für die Thrombozytopenie war aus den Daten der LUX-Lung 3 Studie nicht erchenbar, da keine Ereignisse im Afatinib-Arm auftraten. Die Inzidenzdichte für die Thrombozytopenie betrug im Afatinib-Arm somit 0,00 Ereignisse pro Patientenjahr und im Cisplatin+Pemetrexed-Arm 0,28 Ereignisse pro Patientenjahr. In der LUX-Lung 6 Studie war die Rate der Ereignisse pro Patientenjahr für die Thrombozytopenie im Afatinib-Arm signifikant geringer als im Cisplatin+Gemcitabin-Arm (IDV [95%-KI]: 0,03 [0,01; 0,08]).

² Die Auswahl der besonderen Nebenwirkungen kann Abschnitt 4.2.5.2 (Tabelle 4-6) entnommen werden.

Nachteilige Ergebnisse für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin waren für folgende Nebenwirkungen zu verzeichnen. Die entsprechenden IDV [95%-KI] der Ereignisse pro Patientenjahr in der LUX-Lung 3 und der LUX-Lung 6 Studie betragen: Diarrhö (19,86 [13,13; 30,04] bzw. 10,71 [6,54; 17,55]), Hautausschlag (Rash)/Akne (25,11 [14,03; 44,93] bzw. 8,39 [4,57; 15,40]), Nasenbluten 3,51 [0,85; 14,55] bzw. 2,71 [0,65; 11,25]) und Stomatitis (3,87 [2,41; 6,22] bzw. 5,33 [2,35; 12,08]). Auch für die Nebenwirkung trockene Haut liegt ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed vor (7,09 [1,74; 28,92]). Das IDV zum Ereignis Nagelveränderung war nicht berechenbar, da in beiden Studien keine Fälle im Kontrollarm auftraten. Die Inzidenzdichte für die Nagelveränderung im Afatinib-Arm betrug 1,57 Ereignisse pro Patientenjahr in der LUX-Lung 3 Studie und 0,46 Ereignisse pro Patientenjahr in der LUX-Lung 6 Studie.

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2

Etwa 14% der Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen weisen bei Erstlinientherapie einen ECOG-PS 2 auf (Rosell et al.). Das bisherige Studienprogramm von Afatinib liefert keine direkt vergleichende Evidenz für diese Patientenpopulation.

Es gibt keinerlei Hinweise darauf, dass eine Therapie mit einem TKI zu keinem medizinischen Zusatznutzen bei Patienten mit ECOG-PS 2 führt. Vielmehr zeigte sich bei NSCLC-Patienten mit anfänglich schlechtem Allgemeinzustand, dass ein schnelles Ansprechen der EGFR-TKI eine sprunghafte Verbesserung des Allgemeinzustandes zur Folge hatte (Lazarus-Phänomen) (Inoue et al., 2009). Darüber hinaus weist die in der Literatur beschriebene Evidenz darauf hin, dass EGFR-TKI bei diesen Patienten wirksam sind. So konnte eine Studie von Liu et al. zeigen, dass eine Therapie mit einem EGFR-TKI im Vergleich zu einer Monochemotherapie eine bessere Kontrolle der Tumorprogression, eine Reduzierung der therapiebedingten Toxizitäten sowie eine Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität ermöglicht (Liu et al., 2011). Laut der ESMO (European Society for Medical Oncology) Leitlinie kann sogar bei Patienten mit EGFR-mutationspositiven Tumoren und einem ECOG-PS 3-4 eine Therapie mit einem EGFR-TKI in Erwägung gezogen werden (Peters et al., 2012).

Da es sich bei Afatinib um einen ErbB-Familienblocker handelt, der unter anderem auch gegen EGFR gerichtet ist und von dem durch die irreversible Signalunterdrückung eine noch größere Wirksamkeit im Vergleich zu den EGFR-TKI zu erwarten ist, ist davon auszugehen, dass sich die Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit ECOG-PS 0-1 auch auf Patienten mit ECOG-PS 2 übertragen lässt

Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)

Im Folgenden werden die Ergebnisse für EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zusammengefasst, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt wurden (Zweitlinie).

Der primäre Endpunkt der einarmigen LUX-Lung 2 Studie war die bestätigte ORR gemäß Beurteilung durch einen unabhängigen Review. Für ein bestätigtes objektives Ansprechen musste eine weitere Beurteilung mindestens vier Wochen nach der ersten Untersuchung das Ansprechen bestätigen. Betrachtet man die nicht-bestätigte ORR³, um eine Vergleichbarkeit zu den Erstlinienstudien herzustellen, so betrug die ORR für die Kohorte der Zweitlinienpatienten mit 50 mg Startdosis 60,7% (95%-KI: [47,3; 72,9]) und 57,1% (95%-KI: [18,4; 90,1]) für Patienten mit einer Startdosis von 40 mg. Die ORR in der Zweitlinie ähnelt somit dem objektiven Ansprechen in der Erstlinie. Das OS und PFS in der Zweitlinie waren erwartungsgemäß leicht kürzer als in der Erstlinie. Die sich anhand der Kaplan-Meier Kurven zeigenden Unterschiede zwischen der Erst- und Zweitlinie sind als moderat einzustufen.

Diarrhö (94,6%), Hautauschlag (93,8%), Nagelveränderungen (85,3%) und Stomatitis (81,4%) sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Die Gesamtrate der UE beträgt 99,2% für Erst- und Zweitlinienpatienten der LUX-Lung 2 Studie. SUE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 sind bei einer Startdosierung von 40 mg mit 26,7% bzw. 53,3% deutlich seltener als in der Gesamtpopulation zu beobachten. Therapieabbrüche aufgrund eines UE werden für 19,4% berichtet. Zu berücksichtigen ist hier, dass sich diese Darstellung der Nebenwirkungen auf Erst- und Zweitlinienpatienten bezieht, da die Nebenwirkungen in der LUX-Lung 2 Studie nicht separat für die Erst- und Zweitlinie ausgewiesen wurden.

Patienten mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien)

Für die EGFR-TKI-naiven Patienten mit mehr als einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Dritt- und Folgelinien) liegt keine Evidenz gegenüber der vom G-BA vorgeschlagenen ZVT Erlotinib oder Gefitinib vor. Es wird jedoch erwartet, dass die Wirksamkeit in den Folgelinien den Ergebnissen der Zweitlinie entspricht.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1

Die folgende Tabelle 4-2 fasst die Ergebnisse für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 zusammen und leitet für jeden Endpunkt das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ab.

³ Zum Vergleich: Das bestätigte ORR betrug für die Kohorte der Zweitlinienpatienten mit 50 mg Startdosis 57,4% (95%-KI: [44,1; 70,0]) und 57,1% (95%-KI: [18,4; 90,1]) für Patienten mit einer Startdosis von 40 mg.

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen: Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie); ECOG-PS 0-1

Endpunkt		Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-Nutzen V	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Gesamt-überleben (OS)	Gesamt-population	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,91 [0,66; 1,25]; p=0,5457	Zum jetzigen Zeitpunkt: Kein nachweisbarer Effekt (Abschließende Beurteilung aufgrund unreifer Daten nicht möglich)	Zusatznutzen nicht belegt
		Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,95 [0,68; 1,33]; p=0,7593	Zum jetzigen Zeitpunkt: Kein nachweisbarer Effekt (Abschließende Beurteilung aufgrund unreifer Daten nicht möglich)	Zusatznutzen nicht belegt
	Subgruppe der Patienten mit häufigen Mutationen (L858R+ Del 19)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,82 [0,59; 1,14]; p=0,2244	Zum jetzigen Zeitpunkt: Kein nachweisbarer Effekt (Daten unreif)	Zusatznutzen nicht belegt
		Cisplatin+Gemcitabin	HR 0,85 [0,60; 1,22] p=0,3811	Zum jetzigen Zeitpunkt: Kein nachweisbarer Effekt (Daten unreif)	Zusatznutzen nicht belegt
	Subgruppe der Patienten mit Del 19-Mutation	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,55 [0,36; 0,85]; p=0,0059	Zum jetzigen Zeitpunkt: Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer (Daten unreif)	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund der unreifen Daten sowie der nicht präspezifizierten Analyse herabgestuft auf Hinweis
		Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,50 [0,31; 0,80]; p=0,0036	Zum jetzigen Zeitpunkt: Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer (Daten unreif)	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund der unreifen Daten sowie der nicht präspezifizierten Analyse herabgestuft auf Hinweis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt		Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-Nutzen V	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Gesamtüberleben (OS)	Subgruppe der Patienten mit L858R-Mutation	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 1,30 [0,76; 2,23]; p=0,3320	Zum jetzigen Zeitpunkt: Kein nachweisbarer Effekt (Daten unreif)	Zusatznutzen nicht belegt
		Cisplatin+Gemcitabin	HR: 1,71 [0,97; 3,01]; p=0,0593	Zum jetzigen Zeitpunkt: Kein nachweisbarer Effekt (Daten unreif)	Zusatznutzen nicht belegt
	Subgruppe der Patienten mit anderen/seltenen Mutationen	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 3,08 [1,04; 9,15]; p=0,0337	Zum jetzigen Zeitpunkt: Signifikant geringere Wirksamkeit (Daten unreif)	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund der unreifen Daten, der nicht präspezifizierten Analyse und inkonsistenter Ergebnisse der beiden RCT herabgestuft auf Anhaltspunkt
		Cisplatin+Gemcitabin	HR: 1,59 [0,56; 4,50]; p=0,3818	Zum jetzigen Zeitpunkt: Kein nachweisbarer Effekt (Daten unreif)	Zusatznutzen nicht belegt
Progressionfreies Überleben (PFS)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,58 [0,43; 0,78]; p=0,0004	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (erheblich verlängerte Zeit ohne Tumorprogression oder Tod)	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg	
	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,28 [0,20; 0,39]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (erheblich verlängerte Zeit ohne Tumorprogression oder Tod)	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-Nutzen V	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Objektive Ansprechrate (ORR)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 2,48 [1,74; 3,54]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (erhebliche Verringerung der Tumorlast)	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 2,92 [2,08; 4,09]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (erhebliche Verringerung der Tumorlast)	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
Symptomatik (schwerwiegend)				
Gesamtkategorie Dyspnoe, Symptomverbesserung	Cisplatin+Pemetrexed	RR (EORTC QLQ-C30): 1,49 [1,07; 2,08]; p=0,0195, RR (EORTC QLQ-LC13): 1,68 [1,16; 2,43]; p=0,0061	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (spürbare Linderung)	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Cisplatin+Gemcitabin	RR (EORTC QLQ-C30): 1,43 [1,05; 1,94]; p=0,0229, RR (EORTC QLQ-LC13): 2,35 [1,50; 3,67]; p=0,0002	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-Nutzen V	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Gesamtkategorie Dyspnoe, Zeit bis zur Verschlechterung	Cisplatin+Pemetrexed	HR (EORTC QLQ-C30): 0,48 [0,33; 0,68]; p<0,0001, HR (EORTC QLQ-LC13): 0,68 [0,50; 0,93]; p=0,0145	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (spürbare Linderung)	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Cisplatin+Gemcitabin	HR (EORTC QLQ-C30): 0,43 [0,30; 0,62]; p<0,0001, HR (EORTC QLQ-LC13): 0,54 [0,40; 0,73]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
Gesamtkategorie Schmerzen, Symptomverbesserung	Cisplatin+Pemetrexed	RR (EORTC QLQ-C30): 1,21 [0,85; 1,73] p=0,2919 (allgemein), RR (EORTC QLQ-LC13): 1,70 [1,08; 2,69]; p=0,0215 (Arm/Schulter), RR (EORTC QLQ-LC13): 1,24 [0,91; 1,69]; p=0,1711 (Brust); RR (EORTC QLQ-LC13): 1,04 [0,73; 1,49]; p=0,8239 (andere)	Bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung schwerwiegender Symptome	gering; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse der beiden RCT herabgestuft auf Hinweis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Gesamtkategorie Schmerzen, Symptomverbesserung	Cisplatin+Gemcitabin	RR (EORTC QLQ-C30): 1,33 [0,94; 1,89]; p=0,1047 (allgemein), RR (EORTC QLQ-LC13): 1,49 [1,05; 2,12]; p=0,0258 (Arm/Schulter), RR (EORTC QLQ-LC13): 1,56 [1,11; 2,21]; p=0,0115 (Brust); RR (EORTC QLQ-LC13): 1,51 [1,00; 2,27]; p=0,0476 (andere)	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung schwerwiegender Symptome	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse der beiden RCT herabgestuft auf Hinweis
Gesamtkategorie Schmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung	Cisplatin+Pemetrexed	HR (EORTC QLQ-C30): 0,82 [0,62; 1,10]; p=0,1913 (allgemein), HR (EORTC QLQ-LC13): 0,94 [0,65; 1,34]; p=0,7209 (Arm/Schulter), HR (EORTC QLQ-LC13): 0,65 [0,44; 0,94]; p=0,0226 (Brust); HR (EORTC QLQ-LC13): 1,09 [0,78; 1,52]; p=0,6211 (andere)	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung schwerwiegender Symptome	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse der beiden RCT herabgestuft auf Hinweis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-Nutzen V	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Gesamtkategorie Schmerzen, Zeit bis zur Verschlechterung	Cisplatin+Gemcitabin	HR (EORTC QLQ-C30): 0,70 [0,51; 0,96]; p=0,0265 (allgemein), HR (EORTC QLQ-LC13): 0,55 [0,38; 0,79]; p=0,0011 (Arm/Schulter), HR (EORTC QLQ-LC13): 0,52 [0,35; 0,75]; p=0,0005 (Brust); HR (EORTC QLQ-LC13): 0,83 [0,57; 1,20]; p=0,3155 (andere)	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse der beiden RCT herabgestuft auf Hinweis
Husten, Symptomverbesserung (EORTC QLQ-LC13)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 1,53 [1,16; 2,03]; p=0,0028	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung schwerwiegender Symptome	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 1,56 [1,22; 1,99]; p=0,0004	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung schwerwiegender Symptome	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
Husten, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-LC13)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,60 [0,41; 0,87]; p=0,0072	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Husten, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-LC13)	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,45 [0,30; 0,69]; p=0,0001	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
Bluthusten, Symptomverbesserung (EORTC QLQ-LC13)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 1,07 [0,55; 2,10]; p=0,8424	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 1,03 [0,59; 1,80]; p=0,9106	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
Bluthusten, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-LC13)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 1,75 [0,89; 3,43]; p=0,1008	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 1,12 [0,62; 2,00]; p=0,7087	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
Lungenkrebsymptome ^b , Symptomverbesserung (EORTC QLQ-LC13)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 1,45 [0,99; 2,12]; p=0,0535	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 2,76 [1,75; 4,36]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
Lungenkrebsymptome ^b , Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-LC13)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,62 [0,41; 0,94]; p=0,0226	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung schwerwiegender Symptome	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Lungenkrebsymptome ^b , Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-LC13)	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,24 [0,15; 0,37]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich ; Wahrscheinlichkeit: Beleg
Fatigue, Symptomverbesserung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 1,40 [0,96; 2,03]; p=0,0767	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 2,04 [1,33; 3,11]; p=0,0010	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich ; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,69 [0,52; 0,92]; p=0,0094	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung schwerwiegender Symptome	beträchtlich ; Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,53 [0,40; 0,71]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich ; Wahrscheinlichkeit: Beleg
Symptomatik (nicht schwerwiegend)				
Schlaflosigkeit, Symptomverbesserung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 1,22 [0,92; 1,61]; p=0,1777	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 1,34 [0,97; 1,85]; p=0,0729	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Schlaflosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 1,00 [0,70; 1,43]; p=0,9931	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,46 [0,32; 0,66]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung von Symptomen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
Schluckbeschwerden, Symptomverbesserung (EORTC QLQ-LC13)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 0,70 [0,34; 1,40]; p=0,3102	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 2,52 [0,76; 8,41]; p=0,1325	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
Schluckbeschwerden, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-LC13)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 1,85 [1,31; 2,61]; p=0,0004	signifikant geringere Wirksamkeit	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 1,56 [1,06; 2,30]; p=0,0233	signifikant geringere Wirksamkeit	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Beleg
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Globaler Gesundheitsstatus, Verbesserung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 1,27 [0,82; 1,96]; p=0,2779	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 1,87 [1,20; 2,90]; P=0,0057	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen spürbaren Linderung der Erkrankung	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
Globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 1,01 [0,75; 1,37]; p=0,9303	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,56 [0,41; 0,76]; p=0,0002	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen spürbaren Linderung der Erkrankung	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
Emotionale Funktion, Verbesserung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 1,08 [0,78; 1,50]; p=0,6441	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 1,29 [0,85; 1,95]; p=0,2248	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,93 [0,65; 1,32]; p=0,6765	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,54 [0,38; 0,77]; p=0,0005	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen spürbaren Linderung der Erkrankung	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
Kognitive Funktion, Verbesserung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 1,10 [0,65; 1,85]; p=0,7283	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 1,18 [0,76; 1,84]; p=0,4615	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,77 [0,57; 1,04]; p=0,0861	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,70 [0,51; 0,96]; p=0,0269	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-Nutzen V	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Körperliche Funktion, Verbesserung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 2,17 [1,21; 3,88]; p=0,0092	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen spürbaren Linderung der Erkrankung	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 1,78 [1,08; 2,92]; p=0,0225	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen spürbaren Linderung der Erkrankung	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
Körperliche Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,73 [0,54; 0,98]; p=0,0353	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,37 [0,26; 0,51]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen spürbaren Linderung der Erkrankung	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg
Rollenfunktion, Verbesserung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 1,14 [0,78; 1,66]; p=0,4984	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 1,63 [1,04; 2,56]; p=0,0327	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-Nutzen V	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Rollenfunktion, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,93 [0,70; 1,24]; p=0,6171	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,65 [0,47; 0,89]; p=0,0062	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
Soziale Funktion, Verbesserung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	RR: 1,02 [0,70; 1,47]; p=0,9202	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	RR: 1,93 [1,20; 3,09]; p=0,0064	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen spürbaren Linderung der Erkrankung	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
Soziale Funktion, Zeit bis zur Verschlechterung (EORTC QLQ-C30)	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,97 [0,71; 1,31]; p=0,8225	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,53 [0,40; 0,71]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen spürbaren Linderung der Erkrankung	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
EQ-5D, UK Utility	Cisplatin+Pemetrexed	Mittelwertdifferenz: 0,008 [-0,028; 0,044]; p=0,6713	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	Mittelwertdifferenz: 0,065 [0,035; 0,095]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-Nutzen V	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
EQ-VAS	Cisplatin+Pemetrexed	Mittelwertdifferenz: 2,2 [-0,4; 4,8]; p=0,0938	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	Mittelwertdifferenz: 6,4 [4,6; 8,1]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer spürbaren Linderung der Erkrankung	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
Nebenwirkungen				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)	Cisplatin+Pemetrexed	IDV: 1,20 [0,96; 1,51]	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Cisplatin+Gemcitabin	IDV: 0,54 [0,43; 0,67]	Bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen	gering da bei allen Patienten UE auftraten und das zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung Wahrscheinlichkeit: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts sowie inkonsistenter Ergebnisse der beiden RCT herabgestuft auf Anhaltspunkt
Schwerwiegende UE (SUE)	Cisplatin+Pemetrexed	IDV: 0,41 [0,26; 0,66]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts in beiden RCT herabgestuft auf Hinweis
	Cisplatin+Gemcitabin	IDV: 0,40 [0,21; 0,77]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts in beiden RCT herabgestuft auf Hinweis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
UE CTCAE-Grad ≥ 3	Cisplatin+Pemetrexed	IDV: 0,37 [0,28; 0,50]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts in beiden RCT herabgestuft auf Hinweis
	Cisplatin+Gemcitabin	IDV: 0,16 [0,12; 0,22]	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen	erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg , da sich ohne Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen bereits eine statistisch signifikant niedrigere Zahl an UE vom Grad ≥ 3 zugunsten von Afatinib zeigte
Therapieabbrüche aufgrund UE	Cisplatin+Pemetrexed	IDV: 0,28 [0,16; 0,51]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts in beiden RCT herabgestuft auf Hinweis
	Cisplatin+Gemcitabin	IDV: 0,06 [0,03; 0,09]	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , da sich ohne Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen bereits eine statistisch signifikant niedrigere Zahl an Therapieabbrüchen aufgrund UE zugunsten von Afatinib zeigte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Gesamtkategorie besondere Nebenwirkungen	Cisplatin+Pemetrexed	IDV: 0,06 [0,03; 0,12] (Anämie), IDV: 0,12 [0,08; 0,16] (Appetitverlust), IDV: 0,13 [0,09; 0,18] (Fatigue), IDV: 0,21 [0,12; 0,38] (Haarausfall), IDV: 0,03 [0,01; 0,05] (Leukopenie), IDV: 0,11 [0,05; 0,22] (Niereninsuffizienz), IDV: 0,17 [0,10; 0,31] (Neuropathie), IDV: 0,06 [0,04; 0,08] (Übelkeit und Erbrechen), IDV: 0,09 [0,06; 0,14] (Verstopfung)	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts in beiden RCT herabgestuft auf Hinweis
		IDV: 19,86 [13,13; 30,04] (Diarrhö), IDV: 25,11 [14,03; 44,93] (Hautausschlag [Rash]Akne), IDV: 3,51 [0,85; 14,55] (Nasenbluten), IDV: 3,87 [2,41; 6,22] (Stomatitis), IDV: 7,09 [1,74; 28,92] (Trockene Haut)	Signifikante Zunahme einer Nebenwirkung	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts in beiden RCT herabgestuft auf Hinweis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Gesamtkategorie besondere Nebenwirkungen	Cisplatin+Gemcitabin	IDV: 0,07 [0,04; 0,12] (Anämie), IDV: 0,07 [0,05; 0,11] (Appetitverlust), IDV: 0,10 [0,06; 0,15] (Fatigue), IDV: 0,07 [0,03; 0,19] (Haarausfall), IDV: 0,01 [0,01; 0,02] (Leukopenie), IDV: 0,13 [0,06; 0,27] (Niereninsuffizienz), IDV: 0,16 [0,05; 0,51] (Neuropathie), IDV: 0,03 [0,01; 0,08] (Thromozytopenie), IDV: 0,01 [0,01; 0,02] (Übelkeit und Erbrechen), IDV: 0,03 [0,02; 0,07] (Verstopfung)	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts in beiden RCT herabgestuft auf Hinweis
		IDV: 10,71 [6,54; 17,55] (Diarrhö), IDV: 8,39 [4,57; 15,40] (Hautausschlag [Rash]/Akne), IDV: 2,71 [0,65; 11,25] (Nasenbluten), IDV: 5,33 [2,35; 12,08] (Stomatitis)	Signifikante Zunahme einer Nebenwirkung	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts in beiden RCT herabgestuft auf Hinweis

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie / p-Wert	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^a einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
<p>^a Angabe der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>^b Lungenkrebsymptome: Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Brust, Arm/Schulter), Bluthusten</p>				

Aus Tabelle 4-2 geht hervor, dass die Behandlung mit Afatinib beim fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ECOG-PS 0-1 darstellt. Insbesondere für die Verlängerung des PFS und die Symptomkontrolle, die aus Patientensicht die wichtigsten Entscheidungskriterien bei der Therapiewahl sind, konnte der Zusatznutzen von Afatinib gezeigt werden (Bridges et al., 2012; Mühlbacher et al., 2013). Nur wenige Nebenwirkungen zeigten einen Nachteil für Afatinib. Diese können jedoch mit gängigen Behandlungsmethoden behandelt werden und lassen sich zudem durch eine Unterbrechung der Behandlung und Dosisreduktion häufig reduzieren bzw. beseitigen.

Zusammenfassung der Ergebnisse für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1: Aufgrund der Vielzahl an Endpunkten mit beträchtlichem/erheblichem Zusatznutzen und den für die einzelnen Endpunkte gleichgerichteten Effekten für die beiden Studien, besteht für Afatinib bei Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT Cisplatin+Pemetrexed und einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT Cisplatin+Gemcitabin.

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2

Für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie), die einen ECOG-PS 2 aufweisen, d. h. Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand, lag keine direkt vergleichende Evidenz vor. Evidenz aus der Literatur weist aber darauf hin, dass TKI bei diesen Patienten auch wirksam sind (siehe Abschnitt 4.4.2), so dass sich die Wirksamkeit von Afatinib für Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 auch auf Patienten mit einem ECOG-PS 2 übertragen lässt und auch hier ein Zusatznutzen vorliegt. Aufgrund fehlender Daten besteht ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)

Für Patienten, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind (Zweitlinie), konnten die Daten der nicht kontrollierten LUX-Lung 2 Studie zeigen, dass Afatinib auch für diese Patientengruppe wirksam und sicher ist. Die ORR in der Zweitlinie ähnelt sowohl dem objektiven Ansprechen der Erstlinienkohorten in der LUX-Lung 2 Studie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011) als auch den Ergebnissen für Erstlinienpatienten in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Zudem zeigen präklinische Daten zur Wirksamkeit von Afatinib im Vergleich zur ZVT (Gefitinib oder Erlotinib) ein breiteres Wirkungsspektrum. Anders als die ZVT wirkt Afatinib auf die gesamte ErbB-Familie und geht eine irreversible kovalente Bindung ein, was eine breitere Wirksamkeit und eine verlängerte Inhibition zur Folge hat und somit eine stärkere Wirksamkeit erwarten lässt. Ein Vergleich gegen die ZVT (Gefitinib oder Erlotinib) war aufgrund von nicht vergleichbaren Patientencharakteristika nicht möglich. Aufgrund der Ergebnisse der LUX-Lung 2 Studie und der präklinischen Daten besteht jedoch ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber Gefitinib und Erlotinib.

Patienten mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien)

Für EGFR-TKI-naive Patienten, die mit mehr als einer Chemotherapie vorbehandelt sind (Dritt- und Folgelinien), lag keine Evidenz vor. BI sieht jedoch keine biologische Plausibilität dafür, dass nicht von einer Übertragbarkeit des Nutzens aus der Zweitlinie auf die Folgelinien auszugehen ist, so dass ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber Gefitinib und Erlotinib für diese Patientenpopulation besteht.

4.2 MethodikZusammenfassung des Abschnitts 4.2

Dieser Abschnitt beschreibt die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Afatinib. Ziel dieses Frühbewertungsdossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber den vom G-BA festgelegten ZVT bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die keine vorangegangene Therapie mit EGFR-TKI erhalten haben. Die ZVT wurden vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Fragestellung 1 – Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1: Cisplatin+Drittgenerationzytostatikum (Dossier: Cisplatin+Pemetrexed und ergänzend Cisplatin+Gemcitabin)
- Fragestellung 2 – Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2: Gemcitabin
- Fragestellung 3 – Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie): Erlotinib und Gefitinib
- Fragestellung 4 – Patienten mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien): Erlotinib und Gefitinib

Die Bewertung erfolgte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen anhand der besten verfügbaren Evidenz. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente wurden überprüft und diskutiert.

Eine bibliografische Literaturrecherche wurde entsprechend der Vorgaben in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane durchgeführt. Die Studienregistersuche entsprach den Vorgaben der Dossiervorlage.

Für die Nutzenbewertung von Afatinib wurden zwei RCT (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie) und eine einarmige Studie (LUX-Lung 2) von BI herangezogen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT wurden anhand der CONSORT-Kriterien beschrieben. Für die einarmige Studie wurde eine Beschreibung anhand des TREND-Statements

vorgenommen. Die Studienpopulationen wurden anhand demografischer und prognostischer Faktoren beschrieben.

Mögliche Verzerrungsaspekte wurden für RCT endpunktübergreifend und endpunktspezifisch bewertet. Die Bewertung folgte den Vorgaben der Dossiervorlage. Bei der einarmigen Studie wurde aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Studie wurde dennoch als relevant betrachtet, da diese Grundlage der Zulassung war und sie die beste verfügbare Evidenz darstellt.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der beiden RCT, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, erfolgte nicht, da die notwendige Annahme der klinischen Homogenität nach Prüfung anhand des PICO-Schemas als nicht gerechtfertigt angesehen wurde.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens wurden endpunktspezifisch diskutiert. Aufgrund des Vorliegens zweier RCT (Evidenzlevel 1b) lassen sich prinzipiell Aussagen zum Zusatznutzen ableiten, die im Falle gleichgerichteter signifikanter Effekte als Belege gewertet werden können.

Subgruppenanalysen basierend auf individuellen Patientendaten wurden u.a. für die Stratifizierungsvariablen EGFR-Mutation und Ethnie (nur LUX-Lung 3 Studie), sowie nach Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere dargestellt. Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv präsentiert und nur in die Zusatznutzenbewertung aufgenommen, wenn in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie konsistente Ergebnisse der Interaktionstests ($p < 0,05$) vorlagen.

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Afatinib (Giotrif[®]) als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013f).

Basis der europäischen Zulassung war die pivotale randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie LUX-Lung 3 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g). Diese wurde unterstützt durch eine weitere RCT, die LUX-Lung 6 Studie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h), und durch Evidenz aus einer nicht kontrollierten Studie (LUX-Lung 2) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011).

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zu den vom G-BA festgelegten ZVT bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Am 9. Januar 2013 hat der G-BA zu Afatinib im Anwendungsgebiet „Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das eine oder mehrere Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) aufweist“ im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-060) eine Unterteilung des Anwendungsgebietes nach Therapielinie, Vorbehandlung und Allgemeinzustand (gemessen anhand des ECOG-PS) vorgenommen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b).

Am 25. Juli 2013 wurde von der EMA die Zulassungsempfehlung (Positive Opinion) des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) für Afatinib gegeben (European Medicines Agency, 2013). Das Anwendungsgebiet der Zulassungsempfehlung lautet in der deutschen Übersetzung: Afatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven, erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013c). EGFR-TKI vorbehandelte Patienten sind gemäß EMA Entscheidung außerhalb des Anwendungsgebietes von Afatinib, während die Anwendung von Afatinib bei mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten labelkonform ist.

Der Unterausschuss des G-BA hat in seiner Sitzung am 27. August 2013 folgende ZVT für die jeweiligen Anwendungssituationen festgelegt (siehe Tabelle 4-3 und Abschnitt 3.1.1 Modul 3A) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013c):

Tabelle 4-3: Anwendungssituation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA

Therapielinie	ZVT des G-BA	Im Dossier verwendete ZVT
Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u>	Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (als evidenzbasierter, allgemein anerkannter Therapiestandard in Deutschland) Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (als vom G-BA ebenfalls als ZVT angesehene Therapie)
	ECOG-PS 0-1 Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes	
	ECOG-PS 2 Gemcitabin	(keine Studie/vergleichende Studie mit Afatinib vorhanden)
Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	Gefitinib <u>oder</u> Erlotinib	Zweitlinie Gefitinib und Erlotinib Dritt- und Folgelinien (keine Studie/vergleichende Studie mit Afatinib vorhanden)

In Bezug auf die vorliegenden ZVT ist der Wortlaut des G-BA Beratungsprotokolls wie folgt zu verstehen:

- die Therapie mit TKI ist grundsätzlich unabhängig vom ECOG-PS.
- „oder“ bedeutet eine Auswahlmöglichkeit einer der beiden Therapieoptionen.
- die Unterteilung in Patienten mit ECOG-PS 0-1 versus 2 bedeutet, dass hier der Zusatznutzen für beide Patientenpopulationen darzustellen ist.
- innerhalb der ZVT „Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed)“ war die Wahl jeweils eines der genannten Drittgenerationszytostatika als Kombinationspartner BI überlassen – vorbehaltlich der Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b).

Für Patienten ohne Vorbehandlung in gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1) hat der G-BA Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum als ZVT benannt. Durch den Klammerzusatz definiert der G-BA die für ihn infrage kommenden Drittgenerationszytostatika, von denen eines zu wählen ist (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b). BI hat sich begründet für Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als ZVT in dieser Anwendungssituation entschieden, da dies als evidenzbasierter, allgemein anerkannter

Therapiestandard in Deutschland anzusehen ist (vgl. Abschnitt 3.1.2 Modul 3A), stellt aber auch den Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin dar, um einen Überblick über die gesamte verfügbare Evidenz für diese Patientenpopulation zu geben.

Entsprechend der Unterteilung nach Therapielinie, Art der Vorbehandlung und ggfs. ECOG-PS ergaben sich mehrere mögliche Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Afatinib:

- (1) Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum bei EGFR-TKI-naiven Patienten ohne Vorbehandlung mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS 0-1. Für die Nutzenbewertung wurden zwei Drittgenerationszytostatika jeweils in Kombination mit Cisplatin herangezogen: einerseits die Kombination mit Pemetrexed und andererseits die Kombination mit Gemcitabin. Für beide Kombinationen liegen direkt vergleichende Studien zum zu bewertenden Arzneimittel vor (LUX-Lung 3 Studie: Cisplatin+Pemetrexed; LUX-Lung 6 Studie: Cisplatin+Gemcitabin). Für keine der übrigen, vom G-BA genannten cisplatinbasierten Kombinationschemotherapien gibt es direkt vergleichende Studien. Für die Kombination Cisplatin+Pemetrexed wurde im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin eine bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom beschrieben (Scagliotti et al., 2008) (vgl. Abschnitt 3.1.2 Modul 3A). Aus diesem Grund wird von BI diese Kombination als evidenzbasierter, allgemein anerkannter Therapiestandard in Deutschland gesehen. Da der G-BA auch die Kombination von Cisplatin und anderen Drittgenerationszytostatika als zulässige ZVT sieht, wurde zur Bewertung des Zusatznutzens unterstützend auch die in Asien (China, Südkorea und Thailand) durchgeführte LUX-Lung 6 Studie hinzugezogen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin untersucht hat. Bei dieser Studie konnte aufgrund der fehlenden Zulassung von Pemetrexed in China die Kombination Cisplatin+Pemetrexed nicht als Vergleichsarm eingesetzt werden.
- (2) Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zu Gemcitabin bei EGFR-TKI-naiven Patienten ohne Vorbehandlung mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS 2.
- (3) Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib oder Gefitinib bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt wurden. Für die Nutzenbewertung wurde nach dem Prinzip der besten verfügbaren Evidenz die einarmige LUX-Lung 2 Studie herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“).
- (4) Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib oder Gefitinib bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die mit mehr als einer Chemotherapie vorbehandelt wurden.

Im Rahmen des Entwicklungsprogramms von Afatinib wurden für die unter 2) und 4) angegebenen Therapiesituationen keine Studien durchgeführt bzw. sind diese noch nicht abgeschlossen (LUX-Lung 7). Die EMA erteilte auch für diese Anwendungssituationen eine Zulassung für Afatinib.

Eine Übertragbarkeit der vergleichenden Nutzaussagen für die Anwendungssituationen 1) und 3) auf die anderen Therapiesituationen erscheint auf Basis der besten verfügbaren Evidenz plausibel.

BI formuliert und adressiert im vorliegenden Dossier die Fragestellungen 1) und 3), für die Studien zu Afatinib vorliegen, und diskutiert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situationen 2) und 4) im Anschluss an die Ergebnisse bzw. im Abschnitt 4.4.2.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Einschlusskriterien charakterisiert. Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung war der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a).

Population

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet wurden für die Nutzenbewertung von Afatinib folgende Studien berücksichtigt:

1. Studien mit EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

Für die einzelnen Fragestellungen waren hinsichtlich der Studienpopulation zusätzlich folgende Kriterien zu erfüllen:

- *Fragestellung 1:* Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1
- *Fragestellung 3:* Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)

Im Weiteren wird die Patientenpopulation gemäß Fragestellung 1 als „Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1“ bezeichnet und die Patientenpopulation gemäß Fragestellung 3 als „Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)“. Es sei betont, dass die Patienten in beiden Patientenpopulationen EGFR-TKI-naiv und somit innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets sind. Da die Resultate zu den unterschiedlichen Populationen in unterschiedlichen Abschnitten des Dossiers dargestellt werden – Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 im Abschnitt 4.3.1 und Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie) in Abschnitt 4.3.2.3.3 – wird auf eine Kennzeichnung durch Überschriften verzichtet. Lediglich Tabellenüberschriften weisen die Populationen aus.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Afatinib. Afatinib ist ein Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der TKI. In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, in denen Afatinib gemäß der Fachinformation gegeben wurde.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 1 x täglich 40 mg *per os*. Weiterhin ist der Fachinformation zu entnehmen, dass bei Patienten, die die Dosis von 40 mg/Tag in den ersten 3 Wochen gut vertragen (d. h. kein Auftreten von Diarrhö, Hautausschlag, Stomatitis oder anderen Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad >1), eine Dosiserhöhung bis auf maximal 50 mg/Tag in Betracht gezogen werden kann. Nach einer Dosisreduktion (beim Auftreten symptomatischer Nebenwirkungen wie z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen) sollte keine Dosiserhöhung erfolgen. Die Tageshöchstdosis beträgt 50 mg.

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurden am 27. August 2013 aufgrund der Änderungen des Anwendungsgebietes die zuvor im Rahmen eines Beratungsgesprächs festgelegte ZVT (9. Januar 2013) überprüft und an das Anwendungsgebiet „Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen“ (Beratungsanforderung 2012-B-060) angepasst (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013c). In Tabelle 4-3 sind die ZVT für die Therapiesituationen innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes für Afatinib zusammengefasst.

In Bezug auf die vorliegende ZVT ist der Wortlaut des G-BA Beratungsprotokolls wie folgt zu verstehen:

- die Therapie mit TKI ist grundsätzlich unabhängig vom ECOG-PS.
- „oder“ bedeutet eine Auswahlmöglichkeit einer der beiden Therapieoptionen.
- die Unterteilung in Patienten mit ECOG-PS 0-1 versus 2 bedeutet, dass hier der Zusatznutzen für beide Patientenpopulationen darzustellen ist.

- innerhalb der ZVT „Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed)“ war die Wahl jeweils eines der genannten Drittgenerationszytostatika als Kombinationspartner BI überlassen – vorbehaltlich der Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b).

Für die in Fragestellungen 1 und 3 beschriebenen Anwendungssituationen von Afatinib betrachtet BI daher solche Studien für die Nutzenbewertung als relevant, die Vergleiche zwischen Afatinib und folgenden ZVT liefern:

Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ECOG-PS 0-1:

- Cisplatin in Kombination mit dem Drittgenerationszytostatikum Pemetrexed
- Cisplatin in Kombination mit dem Drittgenerationszytostatikum Gemcitabin

Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)

- Erlotinib
- Gefitinib

Sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die herangezogenen Vergleichstherapie(n) müssen in den Studien zulassungskonform bzw. einem gängigen und der klinischen Praxis entsprechenden Therapieschema im routinemäßigen Einsatz verabreicht worden sein.

Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, wenn eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, die mindestens einen der folgenden patientenrelevanten Endpunkte untersuchen:

- Mortalität
 - OS
- Morbidität/Symptomatik
 - PFS
 - ORR
 - Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik
- HRQoL
- Nebenwirkungen

Eine ausführliche Begründung für die Wahl der patientenrelevanten Endpunkte findet sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention.

Lag für eine Fragestellung keine RCT vor, so erfolgte die Nutzenbewertung auf der Basis von Studien der besten verfügbaren Evidenzstufe⁴. Hierbei konnten in absteigender Rangfolge prospektiv vergleichende Kohortenstudien, retrospektiv vergleichende Studien und nicht-vergleichende Interventionsstudien Berücksichtigung finden. Um den Zulassungsstatus in der Nutzenbewertung adäquat zu berücksichtigen, konnte insbesondere Evidenz herangezogen werden, die im Zulassungsverfahren bewertet wurde. Bei Unterlagen niedrigerer Evidenzstufe erfolgte eine Prüfung, inwieweit diese zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet sind.

Publikationstyp

Für die Nutzenbewertung wurden Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt, die dem CONSORT-Standard genügen. Darüber hinaus konnten auch Studien berücksichtigt werden, für die ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vorlag.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, zu denen Ergebnisse lediglich als Kongressabstracts oder Posters vorlagen. Diese Publikationstypen wurden als nicht ausreichend für eine Bewertung der Studie angesehen.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Eine Übersicht über die Einschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-4.

⁴ Nur relevant für die Evidenz bezüglich Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie).

Tabelle 4-4: Prädefinierte Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Afatinib

Einschlusskriterien		
E1	Population	<p>EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.</p> <p><i>Fragestellung 1:</i> Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1</p> <p><i>Fragestellung 3:</i> Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)</p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Patientenpopulation, für die Afatinib zugelassen ist. Eine weitere Differenzierung der Population erfolgte aufgrund der Aufteilung dieser Zielpopulation von Afatinib durch die Festlegung der ZVT durch den G-BA.</p>
E2	Intervention	<p>Einsatz des Wirkstoffes Afatinib gemäß Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einmal täglich 40 mg (<i>Fragestellung 1 und 3</i>) mit toleranzadaptierter Dosisanpassung auf maximal 50 mg/Tag. Eine Dosisreduktion ist vorgesehen beim Auftreten symptomatischer Nebenwirkungen (z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen). <p><u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus von Afatinib</p>
E3	Vergleichstherapie	<p><i>Fragestellung 1:</i></p> <p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed)</p> <p><u>Begründung:</u> Gemäß Festlegung durch den G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013c); unter den Chemotherapien stellt die Kombinationschemotherapie aus Cisplatin+Pemetrexed den evidenzbasierten, allgemein anerkannten Therapiestandard in Deutschland für die Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC bei Patienten mit ECOG-PS 0-1 und Tumoren mit nicht- plattenepithelialer Histologie dar (vgl. Abschnitt 3.1.2 Modul 3A). Zudem wurden auch solche Studien selektiert, die Afatinib mit einer Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und einem der anderen Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel) vergleichen, um einen Überblick über die gesamte verfügbare Evidenz für diese Patientenpopulation zu geben (siehe 4.2.1).</p>

Einschlusskriterien		
		<p><i>Fragestellung 3:</i> Gefitinib oder Erlotinib</p> <p><u>Begründung:</u> Gemäß Festlegung durch den G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013c) Es wurden Studien berücksichtigt, in denen die Vergleichstherapie(n) gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus oder dem anerkannten Therapiestandard verabreicht wurden.</p>
E4	Endpunkte	<p>Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ OS • Morbidität / Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ ORR ○ Tumorbedingte und therapieassoziierte Symptomatik • HRQoL • Nebenwirkungen <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 5. Kapitel, 2. Abschnitt § 5 Abs. 2 Satz 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Bundesministerium der Justiz, 1988; Bundesministerium der Justiz, 2010; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) - Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p>
E5	Studientyp	<p>RCT. Bei Fehlen von RCT Verwendung von Studien der besten verfügbaren Evidenzstufe (§ 5 Abs. 3 Satz 5 AM-NutzenV).</p> <p><u>Begründung:</u> „RCT und systematischen Übersichten von RCT wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011b) (Evidenzklassifizierung siehe</p>

Einschlusskriterien		
		2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a).
E6	Publikationstyp	<p>Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister in deutscher oder englischer Sprache verfügbar.</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.</p>
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der

Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel war im Fall von Afatinib nicht erforderlich, da keine Zulassungen mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Literaturrecherche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches – Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1

Literaturrecherchen für etwaige indirekte Vergleiche entfielen, da die Nutzenbewertung anhand von direkten Vergleichen durchgeführt wurde und keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Afatinib herangezogen wurden.

Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens stützt sich im Wesentlichen auf eine bibliografische Literaturrecherche zum Thema, „Wirksamkeit von Erlotinib oder Gefitinib bei NSCLC“.

Zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der ausgewählten ZVT im Vergleich zur Behandlung mit Afatinib wurde eine bibliografische Literaturrecherche unter der Fragestellung, „Identifikation von Studien zur Wirksamkeit von Erlotinib oder Gefitinib bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind (Zweitlinie)“, durchgeführt. Ziel dieser Literaturrecherche war es, klinische Studien mit der ZVT zu identifizieren, die einen deskriptiven Vergleich erlauben.

Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt. Die Studien wurden nach den in Tabelle 4-4 prädefinierten Einschlusskriterien selektiert.

Beschreibung der Suche

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane (*Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment Database, NHS Economic Evaluation Database*)

Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Bei allen Recherchen wurden nur Humanstudien mit englischem oder deutschem Volltext berücksichtigt. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt. Um eine vollständige Evidenzlage zu erhalten, wurde sowohl nach randomisierten als auch nach nicht randomisierten klinischen Studien gesucht.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zur Identifikation von Studien mit der ZVT sind in Abschnitt 4.3.2.3.1 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in

weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib für die frühe Nutzenbewertung berücksichtigt werden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden medizinischen Studienregistern durchgeführt:

- clinicaltrials.gov
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization [WHO])

Eine Suche in clinicalstudyresults.org war nicht möglich, da die Webseite nicht länger betrieben wird.

Das Datum der Suche sowie die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die gemäß Abschnitt 4.2.3.3 durchgeführte Studienregisterabfrage identifizierten Studien zu Afatinib wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien zum Einschluss relevanter Studien (Tabelle 4-4) von zwei unabhängigen Personen selektiert. Auf Basis aller verfügbarer Informationen aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegter Dokumente wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft, oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Bei Diskrepanzen im Selektionsprozess wurde die Einschätzung einer unabhängigen dritten Person in die Selektion einbezogen.

Auch die in der systematischen Literaturrecherche und in der Studienregistersuche identifizierten Studien für die ZVT (Erlotinib, Gefitinib) wurden unabhängig von zwei Personen selektiert und anhand der Kriterien aus Tabelle 4-4 in ihrer Relevanz bewertet.

Studien wurden bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien im Rahmen der systematischen Literaturrecherche begründet ausgeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-G):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossievorlage anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht und aus Publikationen.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte zunächst endpunkübergreifend. Die Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials variierte, abhängig davon, ob es sich bei der zu bewertenden Studie um eine RCT oder um eine nicht randomisierte vergleichende Studie handelte. Bei nicht vergleichenden Studien ist generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

Die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte für jeden patientenrelevanten Endpunkt und gegebenenfalls für jede Operationalisierung separat. Dazu wurden die folgenden endpunkübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-G):

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verblindung der Gruppenzuteilung
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung der Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention To Treat (ITT)-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials wurden für jede Studie separat tabellarisch zusammengefasst. Die Aussagekraft von nicht randomisierten vergleichenden Studien und RCT wurde jeweils getrennt und anhand unterschiedlicher Kriterien bewertet.

Gemäß G-BA VerfO wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für RCT zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Für nicht randomisierte vergleichende Studien erfolgte keine zusammenfassende Bewertung der Aussagekraft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung eines Endpunkts wurde für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls die Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als „hoch“ bewertet. Abweichungen davon wurden begründet.

Die Einstufung „hoch“ für das Verzerrungspotenzial eines Endpunktergebnisses führte nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung diente zur Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise. Unter „sonstige Aspekte“ wurden z. B. relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der Studienunterlagen oder zwischen den Studienunterlagen oder die Anwendung inadäquater statistischer Verfahren bewertet. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-G.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem

CONSORT-Flow-Chart)⁵. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁶ bzw. STROBE-Statements⁷ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Darstellung von Design und Methodik erfolgte bei den selektierten RCT entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14 sowie CONSORT-Flussdiagramm). Die Anwendung des CONSORT-Statements stützte sich neben der Checkliste zusätzlich auf weitere Ausführungen zu den einzelnen Items. Danach sollten das Ziel der Studie und die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen mittels hinreichender Kriterien klar definiert sein (Item 2b-6). Zur Bewertung der Aussagekraft der Studien waren die Details zur Bestimmung der Fallzahl, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme, die Verblindung und zuletzt die Verwendung adäquater statistischer Analysemethoden darzustellen (Item 7-12). Darüber hinaus wurden Angaben zur Zahl der eingeschlossenen, behandelten und analysierten Patienten gemacht. Studienabbrüche oder Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden klar und anschaulich beschrieben. Zudem wurde der Zeitraum, in dem die Rekrutierung und die Studie selbst stattfanden, angegeben, um diese später möglicherweise in einen historischen Zusammenhang stellen zu können (Item 13-14) (Moher et al., 2010; Schulz et al., 2010).

Für nicht randomisierte vergleichende Studien erfolgte die Beschreibung anhand des TREND-Statements (Des Jarlais et al., 2004). Hierbei wurden die Punkte 2-11 zur Charakterisierung des Studiendesigns und der verwendeten Methodik verwendet. Auch für nicht randomisierte Studien wurde der Patientenfluss anhand eines Flussdiagramms dargestellt.

Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden Studienbericht, Protokoll und statistischer Analyseplan (Trial Statistical Analysis Plan [TSAP]) herangezogen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2009b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2010b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012d; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012e;

⁵ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁶ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁷ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden sowohl demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt, um die jeweiligen Patientenkollektive adäquat zu charakterisieren. Die dargestellten Parameter umfassen.

Demografie:

- Alter (als stetige und kategorielle Variable (<65 Jahre, ≥65 Jahre))
- Geschlecht
- Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- Rauchverhalten (Nieraucher, Ex-Raucher, aktiver Raucher)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Erkrankungsstadium (IIIB/IV)
- EGFR-Mutation (L858R, Del 19, andere)
- ECOG-PS (0/1/2⁸)
- Hirnmetastasen (Ja / Nein)

Da in diesem Nutzendossier unterschiedliche Therapiesituationen/Therapielinien betrachtet werden, sind neben diesen Kern-Charakteristika insbesondere für die späteren Therapielinien auch Informationen über Vorbehandlungen (Anzahl/Art), sowie über das Ansprechen unter vorangegangenen Therapien relevant und wurden dementsprechend ergänzt. Das Erkrankungsstadium sowie die onkologische Vorgeschichte der einzelnen Studien wurden zur Beurteilung der Krankheitsschwere dargestellt (Tabelle 4-5). Mittels des ECOG-PS wurde erhoben, inwieweit die Patienten zur Teilnahme am alltäglichen Leben fähig sind. Tabelle 4-5 liefert einen Überblick über die in den Studienberichten abgebildeten Patientencharakteristika der in die Nutzenbewertung eingehenden Studien:

⁸ Die LUX-Lung 2 Studie schließt Patienten mit ECOG-PS 0-2 ein, die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien Patienten mit ECOG-PS 0-1. In der LUX-Lung 3 Studie wurde irrtümlich ein Patient mit ECOG-PS 2 im Chemotherapie-Arm eingeschlossen.

Tabelle 4-5: Übersicht der Patientencharakteristika der zur Nutzenbewertung verwendeten Studien

Patientencharakteristika	LUX-Lung 2	LUX-Lung 3	LUX-Lung 6
Demografie	Alter (Jahre): Mittelwert (Standardabweichung [SD]) Altersgruppe: n (%) <65 Jahre ≥65 Jahre Geschlecht: n (%) Männlich/Weiblich	Alter (Jahre): Mittelwert (SD) Altersgruppe: n (%) <65 Jahre ≥65 Jahr Geschlecht: n (%) Männlich/Weiblich	Alter (Jahre): Mittelwert (SD) Altersgruppe: n (%) <65 Jahre ≥65 Jahre Geschlecht: n (%) Männlich/Weiblich
Ethnische Herkunft	Ethnie: n (%) Asiaten Nicht-Asiaten (Kaukasier, Schwarze)	Ethnie: n (%) Asiaten (Ostasiaten, Asiaten, andere) Nicht-Asiaten (Kaukasier, andere)	Ethnie: n (%) Asiaten (Südostasiaten, Koreaner, Thai oder Chinesen)
Raucherstatus	Rauchverhalten: n (%) Nieraucher Ex-Raucher Aktiver Raucher	Rauchverhalten: n (%) Nieraucher Ex-Raucher Aktiver Raucher	Rauchverhalten: n (%) Nieraucher Ex-Raucher Aktiver Raucher
Erkrankungsstadium (Beim Screening)	Erkrankungsstadium: n (%) Stadium IIIB oder IV UICC 6. Auflage	Erkrankungsstadium: n (%) Stadium IIIB oder IV UICC 6. Auflage	Erkrankungsstadium: n (%) Stadium IIIB oder IV UICC 6. Auflage
Metastasen	Anzahl: n (%) Lokalisation: Gehirn	Anzahl: n (%) Lokalisation: Gehirn	Anzahl: n (%) Lokalisation: Gehirn
Molekularer Status	EGFR-Mutation: n (%) L858R Del 19 Andere	EGFR-Mutation: n (%) L858R Del 19 Andere	EGFR-Mutation: n (%) L858R Del 19 Andere
Vorbehandlung	Vorherige Chemotherapien: n (%) Adjuvant/neoadjuvant Palliativ Vorherige Chemotherapiebehandlung: n (%) Kombinationschemotherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten- charakteristika	LUX-Lung 2	LUX-Lung 3	LUX-Lung 6
	Kombinationschemotherapie+Avastin Monochemotherapie Andere Vorbehandlung: n (%) Chirurgischer Eingriff Strahlentherapie		
ECOG-PS	ECOG-PS: n (%) ECOG-PS 0-2	ECOG-PS: n (%) ECOG-PS 0-1 ⁹	ECOG-PS: n (%) ECOG-PS 0-1

⁹ Beim Screening wies ein Patient einen ECOG-PS von 0 auf, d. h. der Patient konnte eingeschlossen werden. Vor Behandlungsbeginn verschlechterte sich sein Zustand auf ECOG-PS 2.

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung der Lebensdauer, die Verringerung der Nebenwirkungen sowie die Verbesserung der Lebensqualität sind Nutzenaspekte, die gemäß § 35b SGB V bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollen. Daher wurden im vorliegenden Dossier in erster Linie die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt, die diese Voraussetzung erfüllen:

Endpunkte

- Mortalität
 - OS
- Morbidität/Symptomatik
 - PFS
 - ORR
 - Tumorbedingte Symptomatik und therapieassoziierte Symptomatik gemessen anhand von validierten Messinstrumenten zur Erfassung genereller Symptome einer Krebserkrankung bzw. spezifische Symptome bei Lungenkrebs (Husten, Dyspnoe, Schmerz [allgemein, in der Brust, in Arm und Schulter, andere Stellen], Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall, Bluthusten, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö)
- HRQoL, gemessen anhand validierter Messinstrumente (z. B. globaler Gesundheitszustand, körperliche, kognitive, emotionale, soziale Funktion und Rollenfunktion)
- Nebenwirkungen
 - UE
 - SUE
 - UE der CTCAE-Grade ≥ 3
 - Therapieabbrüche aufgrund UE
 - Besondere Nebenwirkungen (siehe Tabelle 4-6): Häufige Nebenwirkungen der Intervention und Vergleichstherapie, deren Selektion auf Basis der jeweiligen Fachinformationen erfolgte:

Tabelle 4-6: Besondere Nebenwirkungen ausgewählt anhand der entsprechenden Fachinformationen

	Afatinib	Erlotinib	Gefitinib	Pemetrexed	Gemcitabin	Cisplatin
Gastrointestinal (GI)						
Appetitverlust	•		•	•	•	•
Stomatitis	•		•	•	•	
Diarrhö	•	•	•	•	•	•
Verstopfung				•	•	
Übelkeit oder Erbrechen			•	•	•	•
Haut						
Hautausschlag	•	•	•	•	•	
Nagelveränderungen (u. a. Nagelfalzentzündung [Paronychie], Nagelerkrankungen)	•	•	•			
Haarausfall		•	•	•	•	
Trockene Haut	•	•				
Hämatologische Veränderungen						
Anämie				•	•	•
Leukopenie				•	•	•
Thrombozytopenie				•		•
Organ ZNS						
Neuropathie		•		•		•
Organ Niere						
Niereninsuffizienz	•	•		•		•
Körperliche Verfassung						
Fatigue		•		•	•	
Respiration, Thorax, Mediastinum						
Dyspnoe					•	•
Husten					•	
Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease; ILD)	•	•	•			
Nasenbluten	•	•				
•: in Fachinformation gelistet						

Quelle: (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2012; AstraZeneca AB, 2013; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013f; Roche Registration Limited, 2013c)

Nutzenaspekte, die in den klinischen Studien sowohl anhand von Fragebögen zur Erfassung von (therapieassoziierten) Symptomen als auch über die standardisierte Erfassung von UE (z. B. Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Haarausfall, etc.) abgedeckt wurden, wurden im Dossier für beide Erhebungsformen getrennt dargestellt. In die abschließende Bewertung des Zusatznutzens gingen sie aber – nach Diskussion der Konsistenz der Ergebnisse – nur einmal ein. Die Nutzensaussage und die Quantifizierung des Zusatznutzens wurden in diesem Fall primär anhand der Ergebnisse der UE abgeleitet, da diese typische therapieassoziierte Nebenwirkungen darstellen. Für tumorbedingte Symptomatik (z. B. Husten, Dyspnoe, Schmerzen, etc.) wurde die Verbesserung oder Verschlechterung der anhand der Fragebögen erfassten Symptomatik für Nutzensaussagen herangezogen.

Aus Sicht von BI stellen alle hier aufgeführten Zielgrößen patientenrelevante Endpunkte dar. Die Patientenrelevanz der hier aufgeführten Endpunkte im Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC wird nachfolgend begründet.

Mortalität

Gesamtüberleben

In den eingeschlossenen RCT (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6) wurde OS als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod definiert, bei der einarmigen LUX-Lung 2 Studie als die Zeit von der ersten Medikamentengabe bis zum Tod.

Das Ziel einer Krebstherapie ist eine Verlängerung des Patientenüberlebens und eine Verbesserung der Lebensqualität (Peppercorn et al., 2011). Dennoch wird bei Studien in der Indikation fortgeschrittenes Lungenkarzinom häufig ein anderer Endpunkt, wie z. B. PFS, als primärer Endpunkt gewählt. Bei der Interpretation von Ergebnissen zu OS bestehen aus zwei Gründen Verzerrungspotenziale:

- 1) Die potenzielle Beeinflussung von Todesfällen, die durch andere Umstände als Lungenkrebs verursacht wurden und die Schwierigkeit zwischen den krebsbedingten und den nicht krebsbedingten Todesfällen zu unterscheiden sowie
- 2) Das Zeitintervall nach dem Behandlungsende und dem Tod der Patienten, in dem viele, die Lebensspanne beeinflussende Ereignisse eintreten können (Hotta et al., 2013).

Während Punkt 1 aufgrund des randomisierten Designs der Studie keinen wesentlichen verzerrenden Einfluss auf die Resultate haben sollte, spielt die Zeit nach Behandlungsende gerade in fortgeschrittenen Szenarien einer Krebserkrankung durchaus eine Rolle. Zu nennen sind beispielsweise Folgetherapien, die in dem Zeitintervall zwischen dem Behandlungsende mit der Test- und der Kontrollsubstanz (z. B. durch Tumorprogress) und dem Tod des Patienten einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben (Vincent, 2009). Gerade in Szenarien, in denen eine neue Therapie besonders wirksam ist und auch in späteren Therapielinien wirkt, werden aus ethischen Gründen auch Patienten in der Kontrollgruppe mit der neuen Therapie behandelt (cross-over), bzw. bekommen die neue Therapie in anderen Studien oder nach Zulassung, so dass kein OS-Effekt mehr gezeigt werden kann. Des Weiteren bestehen zum Zeitpunkt des Tumorprogresses für den Patienten und den behandelnden Arzt verschiedene Möglichkeiten: Beibehalten der Therapie, cross-over zu einem anderen Behandlungsarm in

der Studie, kompletter Umstieg auf eine andere Therapie (Teilnahme an einer anderen Studie) oder gar keine Therapie. Diese Heterogenität und die fehlende Randomisierung bei Behandlungen nach Tumorprogress erschweren den Vergleich der ursprünglich randomisierten Regime auf Basis des OS (Broglia und Berry, 2009).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Bei den im Dossier aufgeführten RCT wurde PFS definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod (LUX-Lung 3 und 6 Studie). In der einarmigen LUX-Lung 2 Studie wurde PFS definiert als Zeitraum von der ersten Medikamentengabe bis zum Auftreten der Krankheitsprogression oder des Todes. Gemäß WHO ist die Krankheitsprogression eines von vier Kriterien, um die Veränderung eines Tumorleidens zu beschreiben (Miller et al., 1981). Diese Kriterien wurden von der RECIST-Arbeitsgruppe entsprechend für die soliden Tumore definiert. Die erste Version erschien 2000 (Therasse et al., 2000) und eine überarbeitete Version folgte 2009 (Eisenhauer et al., 2009). Die Erhebung des PFS erfolgte in den LUX-Lung Studien gemäß der RECIST-Kriterien.

PFS und Symptomatik

Im Vergleich zu anderen Krebspatienten sind Patienten mit Lungenkarzinom einer besonders hohen Belastung durch Symptome ausgesetzt (Krech et al., 1992; Degner und Sloan, 1995; McCannon und Temel, 2012). Gerade bei einer durch die Krankheitssymptomatik stark geprägten Indikation wie der des fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC kann eine signifikante Verlängerung des PFS neben einer Symptomverbesserung und kontrollierbaren Nebenwirkungen von Patientenrelevanz sein. So zeigen z. B. Bridges et al. in einer Patientenpräferenzstudie mit NSCLC-Patienten mittels einer Conjointanalyse, dass aus Patientensicht eine Verlängerung des PFS als direkter Vorteil wahrgenommen wird (Bridges et al., 2012). Ähnliche Beobachtungen machten Mühlbacher et al., die anhand eines Discrete Choice Experiments mit 211 NSCLC-Patienten im Stadium IV (UICC 7. Auflage) in Deutschland zeigten, dass aus Patientensicht die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen sind (Mühlbacher et al., 2013). Auch hat die Größe des Tumors Einfluss auf die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Eine Stabilisierung des Tumors bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC korreliert mit einer Palliation der Symptome (de Marinis et al., 2008).

Obwohl Erhebungen zur Symptomatik und zur Lebensqualität (Quality of Life; QoL) von Patienten auch separat über validierte Messinstrumente (Fragebögen wie der EuroQoL-5Dimensions [EQ-5D], SF35, EORTC QLQ-C30 etc.) erfolgen können, weisen diese doch prinzipiell ein höheres Verzerrungspotenzial als das PFS auf. PFS lässt sich auch in unverblindeten Studien objektiv messen und durch einen unabhängigen Review verblindet erheben, wodurch mögliche Verzerrungen minimiert werden. Insbesondere wird durch bildgebende Verfahren versucht, dem symptomatischen Progress zuvorzukommen und

rechtzeitig die Therapie zu wechseln. Vor diesem Hintergrund besitzt ein objektiv messbarer Wert wie PFS eine eigenständige Gültigkeit und ist gut geeignet, den wahren Patientennutzen zu beschreiben. Zusätzlich konnte anhand der Phase-III-Studie IPASS (Iressa Pan-Asia Study) gezeigt werden, dass ein verlängertes PFS (Mok et al., 2009) auch mit einer Verlängerung der Zeit bis zur Symptomverschlechterung einhergeht (Thongprasert et al., 2011). Auch liefert die Arbeit von de Marinis et al. Hinweise auf eine Korrelation des PFS mit dem Zeitraum bis zur erstmaligen Verschlechterung von lungenkrebspezifischen Symptomen (de Marinis et al., 2008). Wenn zusätzlich zu einem verlängerten PFS auch eine Verbesserung der Lebensqualität hinzukommt, wird hierdurch die Wahrscheinlichkeit, den klinischen Wert einer neuen Therapie vorherzusagen, wesentlich verbessert (de Marinis et al., 2008). Somit ist die höchste Aussagesicherheit gegeben, wenn PFS zusammen mit der durch die Fragebögen gemessenen Symptomatik erhoben wird und die Resultate beider Messungen konsistent sind.

In einer deutschen Studie hatten Krebspatienten am meisten Angst vor der Progression des Tumors (Herschbach et al., 2004). Unabhängig davon, wie der Progress einer Erkrankung letztendlich gemessen wird, spürt der Patient die direkten Folgen. Lungenkrebspatienten müssen neben unspezifischen psychosozialen Belastungen (Konfrontation mit einer lebensbedrohlichen Diagnose, häufig radikale, langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlung mit ungewissem Ausgang und gravierenden körperlichen wie seelischen Folgen, gegebenenfalls Krankheitsprogredienz) eine Reihe von krankheitsspezifischen Belastungen (ungünstige Prognose, Krankheitsprogress häufig nach kurzem therapiefreiem Intervall etc.) bewältigen; hinzu kommen schwerwiegende Symptome (Goeckenjan et al., 2010). Gelingt den Patienten die Bewältigung dieser häufig massiven Belastungen nicht, kommt es unter Umständen zu gravierenden psychischen Störungen (z. B. Depressionen und/oder Angst- und Panikstörungen) (Goeckenjan et al., 2010).

Sicht der Zulassungsbehörden

Die EMA erkennt das PFS neben dem OS als einen akzeptablen, eigenständigen und patientenrelevanten primären Endpunkt an (European Medicines Agency, 2005; European Medicines Agency, 2008; European Medicines Agency, 2012). PFS war der primäre Studienendpunkt in 6 von 12 in Deutschland zugelassenen onkologischen Produkten, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung basierend auf RCT bewertet wurden (siehe Tabelle 4-7):

- Axitinib (Pfizer Limited, 2012)
- Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) (Janssen-Cilag International NV, 2013)
- Crizotinib (Pfizer Limited, 2013)
- Pertuzumab (Roche Registration Limited, 2013b)
- Vemurafenib (Roche Registration Limited, 2013a)
- Vandetanib (AstraZeneca AB, 2012).

Tabelle 4-7: In Deutschland zugelassene onkologische Medikamente, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden

Endpunkt (EP)	OS	PFS
Abirateronacetat (Zytiga [®]) (Janssen-Cilag GmbH, 2011)	Primärer EP	Sekundärer EP
Abirateronacetat (Zytiga [®]) (Janssen-Cilag GmbH, 2013)	Ko-primärer Endpunkt	Ko-primärer Endpunkt
Aflibercept (Zaltrap [®]) (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013)	Primärer EP	Sekundärer EP
Axitinib (Inlyta [®]) (Pfizer Pharma GmbH, 2012b)	Sekundärer EP	Primärer EP
Brentuximabvedotin (Adcetris [®]) <i>Rezidiviertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom</i> (Takeda Vertrieb Pharma GmbH & Co. KG, 2012)	Kein RCT	Kein RCT
Brentuximabvedotin (Adcetris [®]) <i>Rezidiviertes oder refraktäres systemisch anaplastisches großzelliges Lymphom</i> (Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, 2012)	Kein RCT	Kein RCT
Cabazitaxel (Jevtana [®]) (Sanofi Aventis, 2011)	Primärer EP	Sekundärer EP
Crizotinib (Xalkori [®]) (Pfizer Pharma GmbH, 2012a)	Sekundärer EP	Primärer EP
Decitabin (Dacogen [®]) (Janssen-Cilag GmbH, 2012)	Primärer EP	Sekundärer EP
Eribulin (Halaven [®]) (Eisai GmbH, 2011)	Primärer EP	Sekundärer EP
Ipilimumab (Yervoy [®]) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2012)	Primärer EP	Sekundärer EP
Pertuzumab (Perjeta [®]) (Roche Pharma AG, 2013)	Sekundärer EP	Primärer EP
Vandetanib (Caprelsa [®]) (AstraZeneca GmbH Deutschland, 2012; AstraZeneca GmbH, 2013)	Sekundärer EP	Primärer EP
Vemurafenib (Zelboraf [®]) (Roche Pharma AG, 2012)	Ko-primärer Endpunkt	Ko-primärer Endpunkt
EP: Endpunkt		

Auch Afatinib selbst wurde auf Basis von PFS zugelassen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013f).

PFS versus OS

Bei Studien mit PFS als Endpunkt ist im Vergleich zu Studien mit OS als Endpunkt eine geringere Anzahl an Studienpatienten und eine kürzere Nachbeobachtungszeit notwendig (Federal Drug Administration, 2007). Auch können PFS-Daten bereits früher erhoben werden als OS-Daten, da PFS das Tumorstadium erfasst (Federal Drug Administration, 2007). Aus ethischen Aspekten sind große Studien nicht immer praktikabel: da nicht beliebig viele Patienten bei der Randomisierung einem (vermeintlich) unterlegenen Vergleichsarm zugeteilt

werden können (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2010), und dies bedeuten würde, dass viele Patienten mit Placebo oder einer weniger wirksamen Vergleichstherapie behandelt werden müssten. Hinzu kommt, dass sich in den letzten Jahren die Überlebensrate von NSCLC-Patienten zunehmend verbessert hat (Petrelli und Barni, 2012). In den 1990er-Jahren verglichen mit den 1980er-Jahren hat sich das Überleben von NSCLC-Patienten nach Progression in Phase-II- und III-Studien fast um 62% verlängert (Wakelee et al., 2006). Aktuellere Beobachtungen zeigen zusätzlich, dass der Einsatz von effektiven Salvagetherapien das Überleben nach einem Progress beim fortgeschrittenen NSCLC weiter verlängert (Shepherd et al., 2000; Hanna et al., 2004; Hanna, 2005; Shepherd et al., 2005; Hotta et al., 2007; Hotta et al., 2008; Kim et al., 2008; Ng et al., 2008; Kwak et al., 2010). Durch die oftmals langen Nachbeobachtungszeiten von OS-Studien, der späteren Erhebung der Daten und der verlängerten Überlebensrate kann sich die Zulassung von neuen wirksamen Substanzen, wird allein der Endpunkt OS betrachtet, verzögern, so dass diese der Allgemeinheit erst zu einem späteren Zeitpunkt zur Verfügung stehen.

Als Vorteil von PFS wird gesehen, dass dieses nicht durch Folgetherapien oder cross-over beeinflusst wird (Federal Drug Administration, 2007). Folgetherapien nach der Test- und der Kontrollsubstanz, die in dem Zeitintervall zwischen dem Behandlungsende (z. B. durch Tumorprogress) und dem Tod des Patienten verabreicht werden, haben einen Einfluss auf die Überlebenszeit. OS-Analysen können daher durch Folgetherapien verwässert sein (Pazdur, 2008; Hotta et al., 2013). In onkologischen Studien dürfen den Patienten aus ethischen Gründen Folgetherapien nicht vorenthalten werden. Gerade wenn z. B. molekular zielgerichtete Substanzen eine außerordentlich frühe Wirksamkeit in selektionierten NSCLC-Patienten zeigen, erscheint ein cross-over als ethische Notwendigkeit (Soria et al., 2010), so dass kaum ein OS-Effekt mehr gezeigt werden kann. Bei NSCLC-Studien konnte in keiner der bisherigen Erstlinienstudien, welche bei EGFR-mutationspositiven NSCLC Patienten einen reversiblen EGFR-TKI im Vergleich zu einer zytotoxischen Chemotherapie untersuchten, ein OS-Nutzen gezeigt werden (Maemondo et al., 2010; Mitsudomi et al., 2010; Fukuoka et al., 2011; Han et al., 2012; Rosell et al., 2012). Auch die Fachgesellschaften weisen darauf hin, dass in onkologischen Studien die Abbildung des OS aufgrund der Folgetherapien häufig schwierig ist (Aidelsburger und Wasem, 2008; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2010; Ehniger und Wörmann, 2012).

Schließlich bleibt die Frage zu klären, ob die einzige Berechtigung eine Antikrebstherapie zu erhalten, darin bestehen sollte, den Todeszeitpunkt hinauszuzögern, oder nicht vielleicht auch darin, die Zeit, die der Patient ohne objektive Zeichen der Progression oder ohne subjektive Symptome der Krebserkrankung lebt, zu verlängern, auch ohne belegbaren Beweis einer Überlebensverlängerung (Markman, 2009).

Objektive Ansprechrate

In den hier eingeschlossenen Studien (LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6) wurde die ORR, definiert als komplettes Ansprechen (Complete Response [CR]) oder partielles Ansprechen (Partial Response [PR]), gemäß den RECIST-Kriterien bestimmt. Die ORR ist ein Maß für die Kontrolle des Tumorwachstums. ORR alleine oder ORR und die Zeit bis zum

Krankheitsfortschritt (Time to Disease Progression [TTP]) waren die Basis für die FDA (Food and Drug Administration [US-amerikanische Arzneimittelbehörde])-Zulassung von 47% (27 von 57 Medikamenten) der Onkologika zwischen 1990 und 2002 (Johnson et al., 2003).

Die ORR ist als Endpunkte nur dann sinnvoll, wenn sie auf breit akzeptierten und einfach anzuwendenden Standardkriterien basiert (Eisenhauer et al., 2009). Daher sollte laut Committee for Medical Products for Human Use (CHMP) die ORR nach internationalen Standards definiert werden (z. B. RECIST-, Volumetric RECIST- oder WHO-Kriterien) (European Medicines Agency, 2012). Nach den RECIST-Kriterien (Version 1.0; LUX-Lung 2) versteht man unter CR den vollständigen Rückgang aller Läsionen sowie die Normalisierung des Tumormarker-Levels (Therasse et al., 2000). Bei der neuen Version (RECIST-Kriterien 1.1; LUX-Lung 3 und 6) kommt hinzu, dass alle Lymphknoten eine nicht pathologische Größe aufweisen müssen (<10 mm short axis) (Eisenhauer et al., 2009). Unter PR versteht man nach RECIST-Kriterien eine Reduktion des Tumors um mindestens 30% im Durchmesser im Vergleich zum Ausgangswert (Therasse et al., 2000; Eisenhauer et al., 2009).

Cella et al. zeigen, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC eine Korrelation zwischen der Verbesserung der Symptome und der objektiven Tumorantwort besteht (Cella et al., 2005). Auch bei anderen Tumorarten ist eine solche Korrelation zu beobachten. So ist z. B. bei fortgeschrittenem Nierenkrebs die Größe des Tumors mit dem Auftreten von Symptomen assoziiert (Lee et al., 2002).

Messinstrumente der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Symptomatik der Erkrankung sowie die HRQoL der Patienten können in klinischen Studien anhand von validierten Fragebögen zur Lebensqualität erfasst werden. Für die Erfassung der Symptomatik kamen in der LUX-Lung 3 und der LUX-Lung 6 Studie die Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-LC13 der EORTC Studiengruppe für Lebensqualität (EORTC QLG) zum Einsatz, und für die Erfassung der HRQoL der Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowie der Fragebogen EQ-5D der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL. Um die Antworten der Patienten nicht zu beeinflussen, wurden alle Fragebögen in der LUX-Lung 3 sowie LUX-Lung 6 Studie von den Patienten vor dem Arztkontakt und der klinischen Beurteilung und bevor sie neue Informationen zu ihrem Krankheitsstatus erhielten, ausgefüllt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h). So wurde insbesondere sichergestellt, dass der Patient nicht durch externe Faktoren, wie z. B. durch Kenntnis eines radiologischen Befunds, in seinen Angaben zur Lebensqualität beeinflusst wurde.

Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13

Die EORTC QLG hat ein modulares System entwickelt, basierend auf 1) dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30, der neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität generelle Symptome einer Krebserkrankung abfragt, sowie 2) krankheits- und behandlungsspezifischen Fragebögen (Aaronson et al., 1993; Bergman et al., 1994). Der für

Lungenkrebs spezifisch entwickelte Fragebogen ist der EORTC QLQ-LC13 Zusatzfragebogen (Bergman et al., 1994).

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen. Er beinhaltet sowohl Multi-Item Skalen als auch Einzel-Items:

- Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (2 Items)
- Fünf Funktionsskalen: Körperliche Funktion (5 Items), kognitive Funktion (2 Items), emotionale Funktion (4 Items), soziale Funktion (2 Items), Rollenfunktion (2 Items)
- Drei Symptom-Skalen: Fatigue (3 Items), Schmerzen (2 Items), Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- Sechs Einzel-Items: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten¹⁰ (Aaronson et al., 1993)

Der Patient gibt seine Einschätzung mittels einer kategorialen 4-Punkte-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr) an; mit Ausnahme der beiden Fragen zum globalen Gesundheitsstatus. Hier wird eine 7-Punkte Skala verwendet von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent). Diese Werte werden durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 übertragen. Hohe Werte bei der allgemeinen Gesundheit und Lebensqualität und den Funktionsskalen deuten auf eine bessere Lebensqualität hin. Bezüglich einzelner Symptome hingegen sprechen hohe Werte für eine starke Ausprägung dieser Symptome (Aaronson et al., 1993). Die Validität und Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wurde für Lungenkrebs (Aaronson et al., 1993) und andere Tumorarten bestätigt (Hjermstad et al., 1995; Groenvold et al., 1997). Des Weiteren besteht eine gute Evidenz, da der EORTC QLQ-C30 in zahlreichen klinischen Studien in der Indikation NSCLC (Braun et al., 2011; Teckle et al., 2011) sowie anderen onkologischen Indikationen verwendet wurde (Maisey et al., 2002; Efficace et al., 2004; Fang et al., 2004). Generell ist der EORTC QLQ-C30 einer der meist verwendeten Fragebögen in randomisierten Studien der Onkologie (Velikova et al., 2012).

Der EORTC QLQ-LC13 enthält 13 Fragen. Diese umfassen eine Multi-Item Skala für Dyspnoe und eine Reihe von Einzel-Items für Schmerz (in der Brust, in Arm und Schulter, an anderen Stellen), Husten, wunder Mund, Dysphagie, periphere Neuropathie, Haarausfall und Bluthusten. Die Auswertung des EORTC QLQ-LC13 erfolgt analog zum EORTC QLQ-C30 (Bergman et al., 1994). Der EORTC QLQ-LC13 wurde speziell für Patienten mit Lungenkrebs entwickelt und validiert (Bergman et al., 1994) und findet häufig in NSCLC-Studien Verwendung (Efficace et al., 2006; Larsson et al., 2012).

In dem EORTC QLQ-LC13 Fragebogen werden sowohl tumorbedingte als auch therapieassoziierte Symptome erfasst. Um nur die tumorbedingten Symptome (Husten,

¹⁰ Wird im Dossier nicht weiter adressiert, da in Deutschland die Mehrheit der Patienten eine Krankenversicherung besitzt, die die Kosten der Behandlung übernimmt.

Bluthusten, Dyspnoe und Schmerz) gemeinsam abzubilden, wurden die Fragen 1-5, 10 und 11 des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens zu einer Skala Lungenkrebs Symptome zusammengefasst und zusätzlich dargestellt (kombinierter Endpunkt der Einzelsymptome). Die weitere Auswertung der Lungenkrebs-Symptom-Skala erfolgte analog zu der des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens. Durch die Zusammenfassung dieser sieben Fragen wurden miteinander korrelierte Symptome besser erfasst und die zufällige Variabilität verringert.

Innerhalb der EORTC QLQ-C30 Scores wird eine Differenz von mindestens 10 Punkten (auf der 0-100 Skala) als klinisch relevant auf Patientenebene angesehen (Osoba et al., 1998; Cocks et al., 2011). Diese Skalierung ist auch für den QLQ-LC13 Score anerkannt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013). Die Auswertung der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 erfolgte daher anhand von Responderanalysen, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte angeben. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist somit gleichzeitig als klinisch relevant zu werten. Außerdem werden Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung präsentiert, die auf patientenindividuellen Schwellenwerten für klinisch relevante Verschlechterungen (Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert) basieren. Auch hier sind somit Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen als klinisch relevant zu werten.

Diese beiden Auswertungen bilden unterschiedliche patientenrelevante Nutzenaspekte ab, die jeweils eine eigenständige Berechtigung haben. Die Responderanalysen zeigen die Verbesserung initial bereits vorhandener Symptome an. Dies ist aus Patientensicht ein primäres Therapieziel. Die Zeit bis zur Verschlechterung beschreibt die Verzögerung des Neuauftretens bzw. der Verschlechterung von Symptomen und ist eher mit dem Aufhalten des Fortschreitens der Krebserkrankung verbunden. Beide Analysemethoden sind vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Crizotinib (Absatz 5b) anerkannt worden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013).

Fragebogen EQ-5D

Der EQ-5D wurde von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL entwickelt, um andere gesundheitsbezogene Messungen zu unterstützen, diese aber nicht zu ersetzen (Rabin und de Charro, 2001). Der Fragebogen setzt sich zusammen aus

- 1) einem deskriptiven Teil (EQ-5D self classifier) bestehend aus fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen; jeweils unterteilt in drei Level (kein Problem, ein paar Probleme/moderate Probleme oder schwere Probleme) und
- 2) einer visuellen, analogen Skala (EQ-Visual Analogue Scale [VAS]) (Rabin und de Charro, 2001). Anhand der EQ-VAS können die Patienten ihren Gesundheitsstatus mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten.

Die Berechnung des Utility Scores (EQ-5D self classifier) erfolgte bei der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie durch die Verwendung von UK oder Belgium Präferenzwerten. Da die Ergebnisse sehr ähnlich waren, werden in diesem Dossier die gängigeren UK Utilities präsentiert.

Der generische EQ-5D Fragebogen ist ein verlässliches und validiertes Messinstrument (Brazier et al., 1993; de Boer et al., 2004) mit guter Evidenz (Rabin und de Charro, 2001) und auch für Lungenkrebs validiert (Teckle et al., 2011; Schuette et al., 2012).

Symptomatik der Erkrankung

Die Krankheitssymptomatik wurde in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie anhand des EORTC QLQ-LC13 sowie anhand der nachfolgenden Teile des EORTC QLQ-C30-Fragebogens ermittelt:

- Drei Symptom-Skalen: Fatigue (3 Items), Schmerzen (2 Items), Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- Sechs Einzel-Items: Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten

Die Vorgehensweise bei der Auswertung dieser beiden Fragebögen wurde im Detail im oberen Abschnitt „Messinstrumente der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ beschrieben. Hohe Werte sprechen für eine starke Ausprägung des Symptoms (Aaronson et al., 1993).

Da die Lebenserwartung von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom begrenzt ist, erfolgt die Behandlung symptomorientiert palliativ. Dem Erhalt der Lebensqualität durch die Kontrolle von Symptomen, insbesondere der stark belastenden respiratorischen Symptome wie Dyspnoe, Husten und Bluthusten, kommt eine besondere Bedeutung zu (McCannon und Temel, 2012; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b). Als Therapieziel der Behandlung des NSCLC im Stadium IIIB und IV (UICC, 6. Auflage) wird daher neben der Verlängerung der Überlebenszeit die Reduktion tumorbedingter Symptome genannt (Goeckenjan et al., 2010). In einer deskriptiven Studie, bei der die Befragten (unbehandelte NSCLC-Patienten im Stadium III oder IV UICC 5. Auflage) die Wahl zwischen der bestmöglichen supportiven Therapie und einer Chemotherapie hatten, würden 68% der Befragten die Chemotherapie wählen, wenn diese die Symptome erheblich reduzieren würde – ohne Verlängerung des Überlebens. Nur 22% der Befragten würden eine Chemotherapie wählen, wenn diese das Überleben um drei Monate verlängern würde (Silvestri et al., 1998). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Befragung von japanischen Lungenkrebspatienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten hatten. Wenn die Chance bestünde, die Symptome um 70% zu lindern, würden 73% der Befragten eine intensive Chemotherapie wählen; 19%, wenn das Überleben um drei Monate verlängert werden würde (Hirose et al., 2005).

Die Symptomatik der Erkrankung wird vom IQWiG (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“) als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011b). Und auch der G-BA

erachtet die Symptomkontrolle sowie den Erhalt der Lebensqualität bei NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (IIIB und IV, UICC 7. Auflage) als relevant (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013c).

Etwa ein Drittel der Symptome wird durch das zentrale Lungenkarzinom (Primärtumor) verursacht (Goeckenjan et al., 2010). Einige der häufigsten initialen Symptome sind Husten (8%-75%), Dyspnoe (3%-60%) und Brustschmerzen (20%-49%, siehe Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Häufigkeit der Initialsymptome bei Lungenkarzinom

Symptom/klinisches Zeichen	Häufigkeit
Husten	8%-75%
Gewichtsverlust	0%-68%
Luftnot	3%-60%
Brustschmerzen	20%-49%
Hämoptyse	6%-35%
Knochenschmerzen	6%-25%
Trommelschlägelfinger (Clubbing)	0%-20%
Fieber	0%-20%
Schwächegefühl	0%-10%

Quelle: modifiziert nach Spiro et al. (Spiro et al., 2007)
aus Goeckenjan et al. (Goeckenjan et al., 2010)

Diese Symptome haben gravierende Auswirkungen auf den Lebensalltag der Lungenkrebs-Patienten. Die Patienten sind kaum belastbar und können normale Aktivitäten, wie Treppensteigen, nur noch mit Mühe bewältigen (Redaktion Journal Onkologie, 2013).

Aufgrund der negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten werden folgende Symptome des NSCLC im Dossier als schwerwiegend eingestuft: Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen und Fatigue. Auch waren für die Symptome Husten, Dyspnoe und Schmerzen detaillierte Analysen in den Studienberichten der LUX-Lung Studien präspezifiziert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h). Im Folgenden werden die einzelnen Symptome differenzierter betrachtet.

Dyspnoe

Dyspnoe (Atemnot bzw. die erschwerte Atmung) stellt ein komplexes, multidimensionales und subjektives Symptom dar. Physikalische, psychologische, emotionale und funktionelle Faktoren beeinflussen die Einschränkung der Atmung. Diese Faktoren sowie die subjektive Wahrnehmung des Patienten bestimmen den Schweregrad der Dyspnoe und die Beeinträchtigung der Lebensqualität (Goeckenjan et al., 2010).

Die Dyspnoe hat einen negativen Effekt auf die Lebensqualität, besonders in den physischen und psychischen Domänen (McCannon und Temel, 2012). In einer Studie mit 120 Patienten mit Lungenkarzinom aller Krankheitsstadien, in der 87% der Patienten von Dyspnoe betroffen waren, berichteten Patienten mit stark ausgeprägter Dyspnoe von einer signifikant geringeren Lebensqualität und nahmen außerdem Schmerzen und Angstzustände verstärkt wahr (Smith et al., 2001). Von 157 ambulant behandelten Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs berichteten 55% über Dyspnoe. Die Dyspnoe wirkte sich nicht nur negativ auf körperliche Aktivitäten wie Gehen oder Arbeiten aus, sondern auch auf psychische Aspekte wie die Stimmung und die Lebenslust (Tanaka et al., 2002). Außerdem zeigte eine Studie mit 105 Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom, dass die Dyspnoe über die Zeit zunimmt, während die Lebensqualität sinkt (Henoch et al., 2007).

Husten und Bluthusten

Husten ist das am häufigsten beobachtete tumorbedingte Symptom, gefolgt von Dyspnoe, Brustschmerzen und Bluthusten (Hämoptyse) bzw. Auswurf (Expektoration) eines blutig tingierten Sputums (Goeckenjan et al., 2010). Wie bei der Dyspnoe ist die Ätiologie von Husten oftmals von mehreren Faktoren abhängig. Husten kann auf direkte (extrinsische oder intrinsische Obstruktionen der Atemwege) und indirekte Effekte (Pleuraerguss oder Pneumonitis aufgrund der Strahlen- oder Chemotherapie) des Tumors zurückgeführt werden, aber auch auf chronische Bedingungen, wie z. B. Asthma, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease [COPD]) oder überlagerte, akute Krankheiten wie eine Pneumonie (McCannon und Temel, 2012). Husten ist mit Fatigue, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Inkontinenz assoziiert und hat außerdem einen negativen Effekt auf die Lebensqualität, vor allem auf psychosoziale Aspekte (French et al., 1998; Irwin et al., 2002). Obwohl Bluthusten viel seltener auftritt als Dyspnoe und Husten, kann Bluthusten beängstigend für die Patienten und deren Familien sein (McCannon und Temel, 2012).

Schmerzen

Schmerz ist ein körperliches Symptom, dessen Charakter und Ausmaß nur der Patient selbst beurteilen kann. Das Schmerzempfinden ist wesentlich durch die psychische Wahrnehmung und Verarbeitung geprägt. Bei Tumorpatienten sind Schmerzen überwiegend tumorbedingt (60%-90%), seltener therapiebedingt (10%-25%), tumorassoziiert (5%-20%) oder tumorunabhängig (3%-10%) (Goeckenjan et al., 2010). Der Schmerz tritt am häufigsten in der Brust (25%-67%) sowie dem Lendenwirbelbereich (10%-40%) auf (Krech et al., 1992; Mercadante et al., 1994; Grond et al., 1996; Potter und Higginson, 2004).

Patientenpräferenz

Die Symptomkontrolle gewinnt bei Patienten mit Lungenkarzinomen mit dem Fortschreiten der Erkrankung zunehmend an Relevanz. So zeigen Befragungen von NSCLC-Patienten, dass im palliativen Setting eine Therapie zur Reduktion der tumorbedingten Symptome gewünscht wird, selbst wenn keine Verlängerung der Überlebenszeit mehr möglich ist (Silvestri et al., 1998). Die Patientenpräferenzstudie von Bridges et al. zeigt außerdem, dass Patienten mit NSCLC eine Verlängerung des PFS zusammen mit Verbesserungen der Symptomschwere als

am wichtigsten erachten (Bridges et al., 2012). Die Symptome beinhalten Schmerzen, Husten und Dyspnoe. Ähnliche Ergebnisse zeigt ein Discrete Choice Experiment: Aus Patientensicht waren die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen (Mühlbacher et al., 2013).

Zum Ende des Lebens hin tritt die Dyspnoe vermehrt auf (Currow et al., 2010). Ebenso nimmt die Häufigkeit von Husten, Brustschmerzen und Bluthusten im Verlauf der Erkrankung zu (Lutz et al., 2001). In einer Patientenpräferenzstudie gaben die meisten Patienten mit NSCLC (n=99) den Schmerz (56%) nach Übelkeit und Erbrechen (63%) und vor emotionaler Funktion (48%) sowie Dyspnoe (43%) als zweitwichtigsten Effekt an, den es zu vermeiden gilt (Osoba et al., 2006). In der Gruppe der Patienten im späten Stadium der Erkrankung stand die Dyspnoe an erster Stelle (59%). Die Patienten mit NSCLC gaben außerdem an, dass ihnen eine Reduktion der Dyspnoe wichtig ist (Osoba et al., 2006). Bei einer Studie, bei der die Befragten die Schwere der Symptome (mild, moderat, schwer) selbst einstufen durften, waren die häufigsten und schwerwiegendsten Symptome Schmerzen, Dyspnoe und Appetitverlust (Krech et al., 1992). Bei einer Studie, die Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer [SCLC]) und NSCLC-Patienten verglichen hat, waren aus Sicht der NSCLC-Patienten die fünf häufigsten als schwerwiegend erachteten Symptome neben verringerter sexueller Lust, Müdigkeit, Energieverlust, Dyspnoe und Husten (Hopwood und Stephens, 1995). Auffällig war des Weiteren, dass bei NSCLC-Patienten häufiger Brustschmerzen und Bluthusten auftraten als bei SCLC-Patienten (Hopwood und Stephens, 1995).

Lungenkrebs Symptome

Die zuvor beschriebenen schwerwiegenden Symptome Dyspnoe, Husten und Schmerz wurden in den hier dargestellten LUX-Lung Studien präspezifiziert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h) und wurden gemeinsam mit Bluthusten im Rahmen des Dossiers zu einer kombinierten Skala Lungenkrebs Symptome zusammengefasst und zusätzlich dargestellt, um die tumorbedingten Symptome, die durch den EORTC QLQ-LC-13 erfasst werden, gemeinsam abzubilden (weitere Erläuterungen siehe Kapitel „Messinstrumente der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität“). Die Kategorie Lungenkrebs Symptome wurde ebenfalls als schwerwiegend eingestuft.

Ein weiteres Symptom, das einen starken Einfluss auf das Leben der Krebspatienten hat und in diesem Dossier als ein schwerwiegendes Symptom angesehen wird, ist die Fatigue.

Fatigue

Fatigue ist eines der verbreitetsten und stark einschränkenden Symptome bei Krebspatienten (Hofman et al., 2007) und bisher nur wenig untersucht (Gutstein, 2001). Fatigue hat einen dramatischen Einfluss auf das Leben der Patienten und kann durch die Krankheit verursacht werden, durch deren Behandlung sowie durch tumorbedingten physiologischen und psychologischen Stress (Gutstein, 2001). Fatigue hat einen starken und direkt negativen

Einfluss auf alle Lebensqualitätsaspekte (Meyerowitz et al., 1983; Padilla und Grant, 1985), insbesondere auf das körperliche Wohlbefinden der betroffenen Patienten (Devlen et al., 1987a; Devlen et al., 1987b; Rhodes et al., 1988). Die Definition der krebsvermittelten Fatigue variiert, sie beinhaltet ein subjektives Gefühl von Müdigkeit oder Erschöpfung, das durch den Krebs selbst oder die Behandlung verursacht wird und das durch Ruhepausen nicht gelindert werden kann, und das dadurch den Alltag negativ beeinflusst (Portenoy, 2000). Krebsvermittelte Fatigue wird bei 50%-90% der Patienten berichtet und hat einen gravierenden Einfluss auf die Lebensqualität und die funktionale Belastbarkeit der Patienten (Campos et al., 2011). Die Fatigue wird aus der Sicht von NSCLC-Patienten als relevantes bzw. bedeutendes Behandlungsrisiko gesehen (Bridges et al., 2012; Mühlbacher et al., 2013). Bei einer Umfrage bezüglich Fatigue, basierend auf einem Fragebogen, fühlten sich die Krebspatienten (6% Lungenkrebspatienten) durch Fatigue signifikant stärker beeinträchtigt als durch andere Symptome. Bei der Wahl zwischen Fatigue, Schmerz oder Übelkeit und Erbrechen empfanden diese Krebspatienten die Fatigue mit Abstand als das stärkste Problem gefolgt von Schmerzen (Stone et al., 2000).

Weitere Symptome

Mit dem Fragebogen QLQ-C30 der EORTC QLG werden neben den zuvor beschriebenen Symptomen Schmerz, Dyspnoe und Fatigue die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Schlafstörungen, Verstopfung und Diarrhö erfasst (Aaronson et al., 1993). Über den lungenkrebspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 werden neben den bereits beschriebenen Symptomen Husten, Bluthusten, Dyspnoe und Schmerz (Brust, Arm und Schultern sowie an anderen Stellen) Nebenwirkungen konventioneller Chemo- und Strahlentherapien (Haarausfall, periphere Neuropathie, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden) gemessen (Bergman et al., 1994).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Messung der HRQoL erfolgte in der LUX-Lung 3 und 6 Studie mittels des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des Fragebogens EQ-5D. QoL Messungen können wichtige Endpunkte für den klinischen Nutzen sein, insbesondere bei überwiegend symptomatischen Erkrankungen, wie dem NSCLC (Federal Drug Administration, 2011). Die Bestimmung der QoL ist mittlerweile als wichtiger Ergebnisparameter für die Tumorthherapie anerkannt (Plunkett et al., 2003). Neben dem OS, der Symptomatik der Erkrankung und den unerwünschten Wirkungen der Therapie ist die Lebensqualität ein vom IQWiG (Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“) anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011a).

Die Bestandteile sowie die Auswertung des von der EORTC QLG entwickelten Fragebogens EORTC QLQ-C 30 sowie des von der internationalen Forschungsgruppe EurQoL entwickelten Fragebogens EQ-5D wurden im Detail im oberen Abschnitt „Messinstrumente der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ erläutert.

Nebenwirkungen

Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen unter anderem zum Nachweis des Nutzens einer Therapie. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011b) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011a).

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden neben der Gesamtrate der UE auch SUE, UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 nach Version 3.0 (National Cancer Institute, Publikationsdatum: 09.08.2006) sowie Therapieabbrüche aufgrund UE berücksichtigt. Zusätzlich wurden die besonderen Nebenwirkungen betrachtet, deren Selektion auf Basis der Fachinformationen der Intervention und der Vergleichstherapien (siehe oben Listung der Endpunkte) erfolgte. Hierbei handelt es sich um Nebenwirkungen jeglichen CTCAE-Grades. Es wurden insbesondere die sehr häufigen Nebenwirkungen, medizinisch relevante Nebenwirkungen sowie typische therapieassoziierte Nebenwirkungen berücksichtigt. Zu den im Dossier betrachteten besonderen Nebenwirkungen zählen: GI (Appetitverlust, Stomatitis, Diarrhö, Verstopfung, Übelkeit oder Erbrechen), die Haut betreffende (Hautausschlag [Rash]/Akne, Nagelveränderungen, Haarausfall), hämatologische (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie), das ZNS betreffende (Neuropathie), die Niere betreffende (Niereninsuffizienz), die körperliche Verfassung betreffende (Fatigue) sowie die Atemwege betreffende (Dyspnoe, Husten, ILD, Nasenbluten) Nebenwirkungen. Laborparameter wie z. B. veränderte Leberfunktionswerte werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da durch deren routine- und regelmäßige Erhebung eine frühzeitige Diagnose z. B. einer Leberfunktionsstörung gewährleistet ist. Auch Pruritus wurde nicht gesondert dargestellt, da Pruritus meist mit der dargestellten Nebenwirkung trockene Haut einhergeht. Ebenso ist die in seltenen Fällen auftretende Dehydrierung oftmals eine Folge anderer Nebenwirkungen und wird über die Darstellung der Diarrhö abgedeckt. Klinisch relevante Augenerkrankungen wie Konjunktivitis und Keratitis sind durch die UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 bzw. SUE berücksichtigt.

Die besonderen Nebenwirkungen umfassen UE, die auf dem Wirkmechanismus des Medikamentes bzw. dessen Konsequenzen beruhen. Typische Nebenwirkungen von Chemotherapien sind Haarausfall, kurzfristige Beeinträchtigungen der Schleimhäute in Mund, Rachen und Verdauungstrakt, auch die Blutbildung im Knochenmark kann beeinträchtigt sein (Deutsches Krebsforschungszentrum, 2012). Afatinib zeigt ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie EGFR-TKI mit Diarrhö und Hautausschlag (Rash)/Akne als häufigste UE (Zimmer et al., 2012; Yang et al., 2013b).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen

nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹¹ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹² werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹³ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Waren die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung (klinische Homogenität) und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (statistische Homogenität), war eine quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse vorgesehen. Zur Überprüfung der klinischen Homogenität, wurden die Einzelstudien hinsichtlich Designcharakteristika und anhand des PICO-Schemas verglichen.

¹¹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹² Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹³ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die Voraussetzung für eine meta-analytische Zusammenfassung von Einzelstudien (klinische Homogenität) nicht gegeben war, wird auf eine detaillierte Beschreibung der Methodik einer Meta-Analyse verzichtet (siehe dazu auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Sensitivitätsanalysen können die Robustheit der Resultate der Einzelstudien im Hinblick auf methodische Variation, wie z. B. das Ersetzen fehlender Werte, untersuchen. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen.

Die in den eingeschlossenen Einzelstudien durchgeführten und in den Studienberichten referenzierten Sensitivitätsanalysen wurden dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-

Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, d. h. klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Diese wurden entweder aus vorliegenden Ergebnissen aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, oder aus den Ergebnissen von Subgruppenanalysen berechnet. Subgruppenanalysen wurden basierend auf individuellen Patientendaten durchgeführt. Für kategoriale Variablen wurden die Interaktionstests mittels Cochran Q-Test berechnet.

Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ im Interaktionstest wurde als Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gewertet. Die Subgruppenergebnisse wurden in einer Tabelle präsentiert. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als Beleg für unterschiedliche Effekte bezeichnet. In diesem Fall wurden die Ergebnisse separat für die Subgruppen präsentiert und diskutiert. Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen wurden stets hinsichtlich ihrer Validität (multiples Testen, Power, Präspezifizierung, qualitative versus quantitative Interaktion) diskutiert. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert. Bei Vorliegen eines signifikanten Gesamtschätzers und signifikanter Interaktion

werden die entsprechenden Ergebnisse diskutiert (z. B. hinsichtlich biologischer Plausibilität oder methodischer Aspekte, wie Stichprobengröße und dem Problem des multiplen Testens).

Geplante Subgruppenanalysen waren im LUX-Lung Studienprogramm von Afatinib auf die Endpunkte PFS, ORR und OS beschränkt.

Für die LUX-Lung 3 Studie waren die Subgruppen nach EGFR-Mutationen (Del 19/L858R/andere Mutationen) und Ethnie (asiatisch/nicht-asiatisch) durch die nach diesen Faktoren stratifizierte Randomisierung präspezifiziert. Zudem waren im TSAP für die Wirksamkeitsendpunkte unter anderem Subgruppenanalysen bezüglich folgender Faktoren vorgesehen: ECOG-PS (0-1), Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), Alter (<75 Jahre/≥75 Jahre), Summe der Durchmesser der Zielläsionen zu Baseline, EGFR-Mutationskategorie (häufig [L858R, Del 19 und L858R+Del 19] vs. andere), EGFR-Mutationskategorie (Del 19, L858R, andere), geografische Region, Raucherstatus und das Vorhandensein von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein). HRQoL-Daten sollten in den Subgruppen ECOG-PS (0-1) sowie in den Subgruppen bezüglich der Symptomatik zu Studienbeginn untersucht werden. Für Geschlechts- (männlich/weiblich) und Alterssubgruppen (<65 Jahre/≥65 Jahre) wurden zudem Zusammenfassungen der UE vorgesehen.

Neben dem Trennpunkt von 65 Jahren für die Alterskategorisierung wurden zusätzlich Alterskategorien für den Trennpunkt 75 Jahre im Protokoll der LUX-Lung 3 Studie präspezifiziert und die entsprechenden Subgruppenergebnisse im Studienbericht dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten, die 75 Jahre oder älter waren (9/221 im Afatinib-Arm; 4/115 im Cisplatin+Pemetrexed-Arm), wurde für die Nutzenbewertung nur ein Trennpunkt (65 Jahre) berücksichtigt.

Für die LUX-Lung 6 Studie waren im TSAP für Wirksamkeitsendpunkte Subgruppenanalysen geplant nach ECOG-PS (0-1), Geschlecht (männlich/weiblich), Alter (<65 Jahre/≥65 Jahre), Summe der Durchmesser der Zielläsionen zu Baseline, EGFR-Mutationskategorie (Del 19, L858R, Exon 20, L861Q, G719S/A/C, T790M, S768I oder andere), EGFR-Mutationskategorie (häufig [L858R, Del 19 und L858R+Del 19] vs. andere), EGFR-Mutationskategorie (Del 19, L858R, andere), Raucherstatus und dem Vorhandensein von Hirnmetastasen (Ja vs. Nein). Für sicherheitsrelevante Endpunkte waren im TSAP Subgruppen nach Alter und Geschlecht vorgesehen.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppen für alle Endpunkte betrachtet:

- ECOG-PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter zu Studienbeginn (<65 vs. ≥65 Jahre)
- Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch) (nur LUX-Lung 3 Studie)
- EGFR-Mutation (L858R vs. Del 19 vs. andere)
- Häufige (Del 19 oder L858R) vs. seltene (andere) EGFR-Mutationen

Dabei handelt es sich um die laut VerFO vorgeschriebenen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Schweregrad) sowie die Stratifizierungsvariablen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

Die weiteren im Studienprotokoll benannten und im Studienbericht dargestellten Subgruppen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht relevant betrachtet, da sie entweder eine zu geringe Fallzahl in den einzelnen Subgruppenkategorien aufwiesen (z.B. Gehirnmetastasen), bereits durch andere Subgruppenbetrachtungen abgedeckt waren (EGFR-Mutation) oder keine Praxisrelevanz hatten wie z.B. der Raucherstatus oder die Summe der Durchmesser der Zielläsionen zu Baseline, für die Populations-Quartile als Trennpunkt für die Kategorisierung von Subgruppen verwendet wurden.

Bei einer einarmigen Therapiestudie ist die Durchführung von Interaktionstests und somit eine Differenzierung zwischen einer potentiellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder unterschiedlicher Basisrisiken nicht möglich. Daher sind die im Ergebnisteil präsentierten Subgruppenresultate vorsichtig zu interpretieren. Die Darstellung von Subgruppenresultaten dient hier vielmehr der Bewertung der Konsistenz der Resultate.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁴. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁵, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁶ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁷, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁸.

¹⁴ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁵ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁶ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁷ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁸ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁹.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Ein indirekter Vergleich war für die Fragestellung 1 nicht notwendig, da hier direkt vergleichende Studien vorlagen. Für Fragestellung 3 konnten aufgrund des Fehlens vergleichender Studien zu Afatinib keine adjustierten indirekten Vergleiche gezogen werden. Daher wird auf die Darstellung der Methodik indirekter adjustierter Vergleiche verzichtet.

Die Ergebnisse der einarmigen LUX-Lung 2 Studie wurden separat dargestellt. Um die Ergebnisse dieser Studie in den Kontext der verfügbaren Evidenz zur ZVT zu stellen, wurde eine Literaturrecherche zur ZVT durchgeführt, deren Ergebnisse in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt und hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit diskutiert werden.

¹⁹ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

Zusammenfassung des Abschnitts 4.3

Dieses Dossier beschreibt im Weiteren die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Afatinib in den Erst- und Folgelinien, da der medizinische Nutzen und die Sicherheit von Afatinib durch die europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency [EMA]) bereits bestätigt wurde.

Evidenz und Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen

Fragestellung 1: Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit ECOG-PS 0-1

Bei der europäischen Zulassungsstudie, LUX-Lung 3, handelt es sich um eine direkt vergleichende Studie, in der Afatinib (Startdosis: 40 mg) mit Cisplatin+Pemetrexed (75 mg/m² + 500 mg/m²) verglichen wurde. Zusätzlich werden die Ergebnisse der in Asien durchgeführten LUX-Lung 6 Studie, ebenfalls einer direkt vergleichenden Studie, unterstützend dargestellt. Im Rahmen dieser Studie fand ein Vergleich von Afatinib (Startdosis: 40 mg) mit Cisplatin+Gemcitabin (75 mg/m² + 1.000 mg/m²) statt, da Pemetrexed in China nicht zu gelassen ist.

Primäres Ziel dieser Studien war es, eine Überlegenheit von Afatinib gegenüber den Vergleichstherapien bezüglich einer Verlängerung des PFS zu untersuchen.

Der Randomisierungsprozess und die verdeckte Zuteilung durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) oder ein Interactive Web Response System (IWRS) wurden hinreichend beschrieben und waren adäquat. Die Bewertung des primären Endpunktes PFS erfolgte verblindet durch eine unabhängige ärztliche Begutachtung. Es liegen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, noch gibt es andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie als niedrig eingestuft.

In Tabelle 4-9 werden die Ergebnisse zur Fragestellung 1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin

Endpunkt	Effektschätzer Afatinib vs. Kombinationschemotherapie [95%-KI]	
	Cisplatin+Pemetrexed	Cisplatin+Gemcitabin
OS (zum jetzigen Zeitpunkt: Daten unreif)		
Gesamtpopulation	HR: 0,91 [0,66; 1,25]	HR: 0,95 [0,68; 1,33]
Häufige Mutationen (Del 19 und L858R)	HR: 0,82 [0,59; 1,14]	HR: 0,85 [0,60; 1,22]

Endpunkt	Effektschätzer Afatinib vs. Kombinationschemotherapie [95%-KI]	
	Cisplatin+Pemetrexed	Cisplatin+Gemcitabin
OS (zum jetzigen Zeitpunkt: Daten unreif)		
Del 19	HR: 0,55 [0,36; 0,85]	HR: 0,50 [0,31; 0,80]
L858R	HR: 1,30 [0,76; 2,23]	HR: 1,71 [0,97; 3,01]
Andere/Seltene Mutationen	HR: 3,08 [1,04; 9,15]	HR: 1,59 [0,56; 4,50]
PFS	HR: 0,58 [0,43; 0,78]	HR: 0,28 [0,20; 0,39]
Symptomatik (schwerwiegend)*		
Dyspnoe (SV)	RR: 1,49 [1,07; 2,08]^a RR: 1,68 [1,16; 2,43]^b	RR: 1,43 [1,05; 1,94]^a RR: 2,35 [1,50; 3,67]^b
Dyspnoe (ZV)	HR: 0,48 [0,33; 0,68]^a HR: 0,68 [0,50; 0,93]^b	HR: 0,43 [0,30; 0,62]^a HR: 0,54 [0,40; 0,73]^b
Schmerzen allgemein (ZV)	HR: 0,82 [0,62; 1,10] ^a	HR: 0,70 [0,51; 0,96]^a
Schmerzen (Arm/Schulter, SV)	RR: 1,70 [1,08; 2,69]^b	RR: 1,49 [1,05; 2,12]^b
Schmerzen (Arm/Schulter, ZV)	HR: 0,94 [0,65; 1,34] ^b	HR: 0,55 [0,38; 0,79]^b
Schmerzen (Brust, SV)	RR: 1,24 [0,91; 1,69] ^b	RR: 1,56 [1,11; 2,21]^b
Schmerzen (Brust, ZV)	HR: 0,65 [0,44; 0,94]^b	HR: 0,52 [0,35; 0,75]^b
Schmerzen (andere, SV)	RR: 1,04 [0,73; 1,49] ^b	RR: 1,51 [1,00; 2,27]^b
Husten (SV)	RR: 1,53 [1,16; 2,03]^b	RR: 1,56 [1,22; 1,99]^b
Husten (ZV)	HR: 0,60 [0,41; 0,87]^b	HR: 0,45 [0,30; 0,69]^b
Lungenkrebsymptome (SV)	RR: 1,45 [0,99; 2,12] ^b	RR: 2,76 [1,75; 4,36]^b
Lungenkrebsymptome (ZV)	HR: 0,62 [0,41; 0,94]^b	HR: 0,24 [0,15; 0,37]^b
Fatigue (SV)	RR: 1,40 [0,96; 2,03] ^a	RR: 2,04 [1,33; 3,11]^a
Fatigue (ZV)	HR: 0,69 [0,52; 0,92]^a	HR: 0,53 [0,40; 0,71]^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität*		
Globaler Gesundheitsstatus (V)	RR: 1,27 [0,82; 1,96] ^a	RR: 1,87 [1,20; 2,90]^a
Globaler Gesundheitsstatus (ZV)	HR: 1,01 [0,75; 1,37] ^a	HR: 0,56 [0,41; 0,76]^a
Emotionale Funktion (ZV)	HR: 0,93 [0,65; 1,32] ^a	HR: 0,54 [0,38; 0,77]^a
Kognitive Funktion (ZV)	HR: 0,77 [0,57; 1,04] ^a	HR: 0,70 [0,51; 0,96]^a

Endpunkt	Effektschätzer Afatinib vs. Kombinationschemotherapie [95%-KI]	
	Cisplatin+Pemetrexed	Cisplatin+Gemcitabin
Gesundheitsbezogene Lebensqualität*		
Körperliche Funktion (V)	RR: 2,17 [1,21; 3,88]^a	RR: 1,78 [1,08; 2,92]^a
Körperliche Funktion (ZV)	HR: 0,73 [0,54; 0,98]^a	HR: 0,37 [0,26; 0,51]^a
Rollenfunktion (V)	RR: 1,14 [0,78; 1,66] ^a	RR: 1,63 [1,04; 2,56]^a
Rollenfunktion (ZV)	HR: 0,93 [0,70; 1,24] ^a	HR: 0,65 [0,47; 0,89]^a
Soziale Funktion (V)	RR: 1,02 [0,70; 1,47] ^a	RR: 1,93 [1,20; 3,09]^a
Soziale Funktion (ZV)	HR: 0,97 [0,71; 1,31] ^a	HR: 0,53 [0,40; 0,71]^a
EQ-5D, UK Utility	MWD: 0,008[-0,028; 0,044]	MWD: 0,065 [0,035; 0,095]
EQ-VAS	MWD: 2,2 [-0,4; 4,8]	MWD: 6,4 [4,6; 8,1]
Nebenwirkungen		
Gesamtrate UE	IDV: 1,20 [0,96; 1,51]	IDV: 0,54 [0,43; 0,67]
Schwerwiegende UE	IDV: 0,41 [0,26; 0,66]	IDV: 0,40 [0,21; 0,77]
UE CTCAE-Grad ≥ 3	IDV: 0,37 [0,28; 0,50]	IDV: 0,16 [0,12; 0,22]
Therapieabbrüche aufgrund UE	IDV: 0,28 [0,16; 0,51]	IDV: 0,06 [0,03; 0,09]
<p>* Für diese ausgewählten Endpunkte werden nur Ergebnisse dargestellt, wenn in mindestens einer RCT statistisch signifikante Unterschiede aufgetreten sind.</p> <p>^a: EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ (Quality of Life Questionnaire)-C (Cancer) 30</p> <p>^b: EORTC QLQ-LC (Lung Cancer [Lungenkrebs]) 13</p> <p>EQ-VAS: EuroQoL-Visual Analog Scale; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Relatives Risiko; SV: Symptomverbesserung; V: Verbesserung; ZV: Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p>Statistisch signifikante Unterschiede fett hervorgehoben</p>		

Für den Endpunkt OS²⁰ liegen zurzeit ausschließlich unreife Daten vor. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Effektunterschiede (Cisplatin+Pemetrexed: HR: 0,91 [0,66; 1,25]; Cisplatin+Gemcitabin: HR: 0,95 [0,68; 1,33]). Bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen zeigte sich ein positiver Trend für Afatinib (Cisplatin+Pemetrexed:

²⁰ Für diesen Endpunkt zeigt sich in beiden RCT ein Interaktionstest von $p < 0,05$ bezüglich EGFR-Mutationen, so dass hierfür Subgruppenergebnisse dargestellt werden.

HR: 0,82 [0,59, 1,14]; Cisplatin+Gemcitabin: HR 0,85 [0,60, 1,22]), der bei Patienten mit Del 19-Mutation des EGFR statistisch signifikant zugunsten von Afatinib war (Cisplatin+Pemetrexed: HR: 0,55 [0,36; 0,85]; Cisplatin+Gemcitabin: HR: 0,50 [0,31; 0,80]). Das OS war statistisch signifikant kürzer in der kleinen und sehr heterogenen Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen, in der die Tumorlast und das Vorhandensein von Metastasen zwischen den Behandlungsarmen unausgeglichen war (Cisplatin+Pemetrexed: HR: 3,08 [1,04; 9,15]; Cisplatin+Gemcitabin: nicht statistisch signifikant).

Die Behandlung mit Afatinib führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des primären Endpunktes PFS gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (HR: 0,58 [0,43; 0,78]) um 4,2 Monate sowie gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (HR: 0,28 [0,20; 0,39]) um 5,4 Monate.

Die Afatinib-Behandlung bewirkte klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zu den ZVT u.a. hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und krankheitsspezifischer und schwerwiegender Symptome, wie Atemnot, Schmerzen, Husten, Lungenkrebsymptome und Fatigue, deren Kontrolle für NSCLC-Patienten mit Symptombelastung von großer Bedeutung sind.

Analysen der Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungszeiten zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung durch die Afatinib-Behandlung bei SUE, UE von CTCAE-Grad ≥ 3 und Therapieabbrüchen aufgrund UE. Bei den besonderen Nebenwirkungen zeigten sich unterschiedliche Effekte zugunsten und zu Ungunsten von Afatinib. Bei den Nebenwirkungen mit Nachteil für Afatinib (u.a. Diarrhö, Hautausschlag [Rash]/Akne, Stomatitis) handelt es sich um Effekte, die mit gängigen Arzneimitteln und/oder einer Dosisanpassung gut behandelbar sind. Dies zeigte sich auch in den geringen Therapieabbruchraten aufgrund von medikamentenbedingten Nebenwirkungen unter Afatinib im Vergleich zur ZVT (LUX-Lung 3: 7,9% vs. 11,7% und LUX-Lung 6 Studie: 5,9% vs. 39,8%). Afatinib ist im Vergleich zu anderen NSCLC-TKI der einzige TKI, der in vier unterschiedlichen Wirkstoffstärken angeboten wird, die ein Therapiemanagement mittels individueller Dosisanpassung ermöglichen.

Die Behandlung mit Afatinib stellt somit gegenüber der ZVT eine deutlich wirksamere, allgemein gut verträgliche und flexible Therapie für NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen unabhängig von der Ethnie dar.

Fragestellung 2: Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit ECOG-PS 2

Für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem schlechteren Allgemeinzustand (ECOG-PS 2), lag keine RCT vor. Evidenz aus der Literatur belegt jedoch, dass EGFR-TKI auch bei diesen Patienten wirksam sind, da ein schnelles Ansprechen auf EGFR-TKI eine sprunghafte Verbesserung des Allgemeinzustandes zur Folge haben kann (Lazarus Phänomen). Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass sich die Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 auch auf Patienten mit einem ECOG-PS 2 übertragen lässt.

Fragestellung 3: Patienten mit einer Chemotherapie Vorbehandlung (Zweitlinie)

Für Erlotinib und Gefitinib wurde die in der Literatur vorliegende Evidenz ermittelt, die einen

deskriptiven Vergleich mit Afatinib ermöglichen könnte. Die eingeschlossenen Studien für die ZVT Erlotinib sowie die ZVT Gefitinib beinhalten keine Patientencharakteristika für die hier relevante Population von Zweitlinienpatienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Somit kann die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zwischen der LUX-Lung 2 Studie und den Erlotinib- bzw. Gefitinib-Studien nicht überprüft werden.

Für Patienten, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind, konnten die Daten zum primären Endpunkt ORR sowie zum PFS, OS und dem Nebenwirkungs-Profil der nicht kontrollierten LUX-Lung 2 Studie zeigen, dass Afatinib auch für diese Patientengruppe wirksam und sicher ist.

Fragestellung 4: Patienten mit mehreren Chemotherapie Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien)

Für Patienten mit Dritt- und Folgelinientherapien lag keine Studie mit Afatinib vor. Es wird angenommen, dass sich die Wirksamkeit von Afatinib in der Zweitlinie, auf Patienten in den Folgelinien übertragen lässt.

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LUX-Lung 3 (NCT00949650)	Ja	laufend	voraussichtlich ~53 Monate Beginn: 17. August 2009; 1. Datenschnitt: 09. Februar 2012 (Interims- /Primäranalyse) ¹ ; 2. Datenschnitt: 21. Januar 2013 (von den Zulassungsbehörden geforderte Analyse der OS-Daten) ¹	Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed
LUX-Lung 6 (NCT01121393)	Nein	laufend	voraussichtlich ~62 Monate Beginn: 27. April 2010; Datenschnitt: 29. Oktober 2012 (Primäranalyse) ¹	Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin
LUX-Lung 7 (NCT01466660)	Nein	laufend	voraussichtlich ~37 Monate Beginn: 13. Dezember 2011	Afatinib vs. Gefitinib
¹ Die Daten im Dossier basieren auf den gekennzeichneten Analysen.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 21.08.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LUX-Lung 7 (NCT01466660)	Laufende Studie (Afatinib vs. Gefitinib), keine (Zwischen-)Ergebnisse verfügbar

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

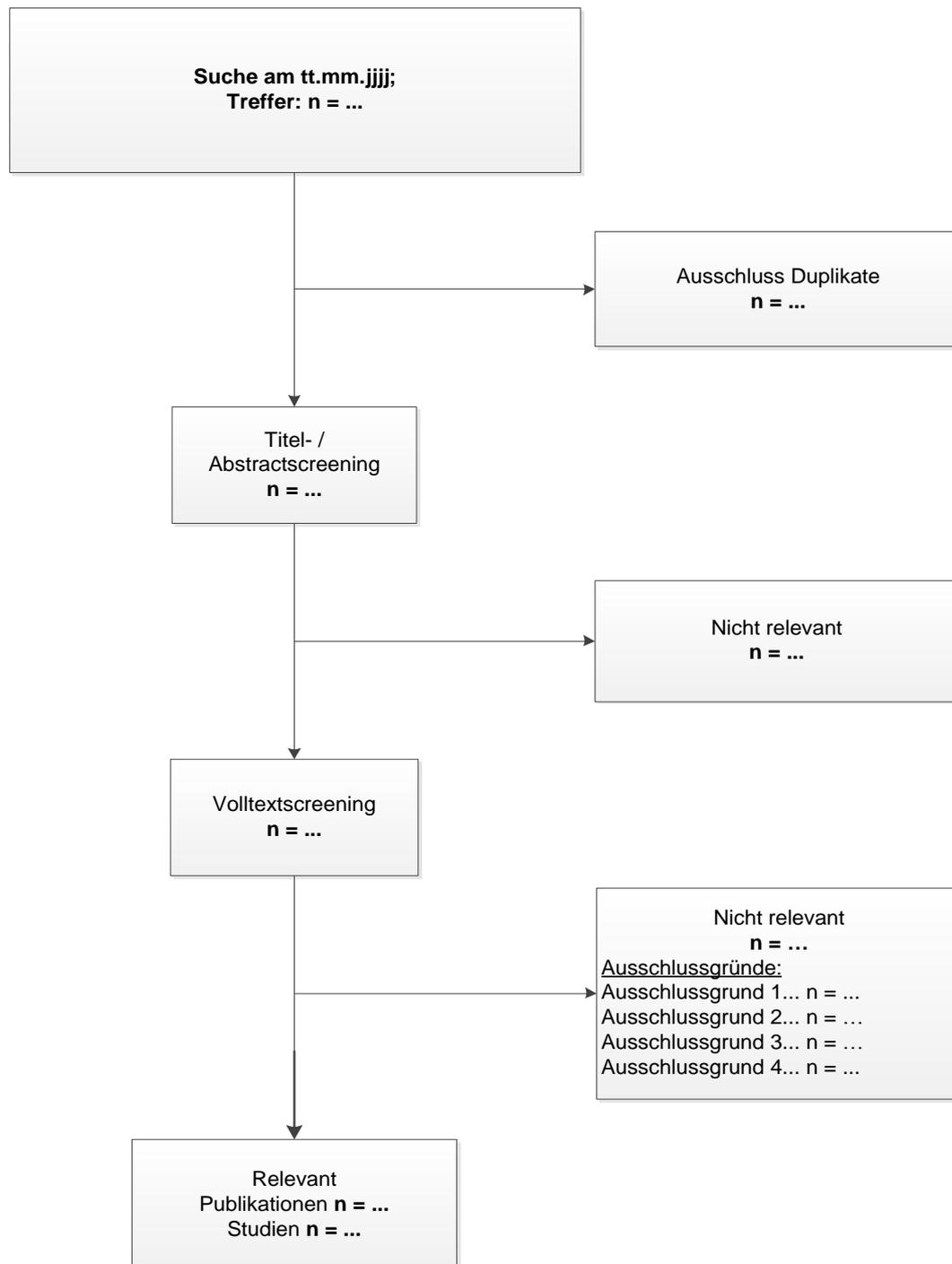


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel war im Fall von Afatinib nicht erforderlich, da die Zulassung von Afatinib im Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes und/oder metastasiertes NSCLC erstmals am 12.07.2013 in den USA

erfolgte und somit die Einreichung des Nutzendossiers innerhalb der in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Frist (mindestens 12 Monate) liegt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
LUX-Lung 3	ClinicalTrials.gov (NCT00949650) (ClinicalTrials.gov, 2013b) WHO ICTRP (EUCTR2008- 005615-18-IE) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012d) ^c	Ja	n. d.
LUX-Lung 6	ClinicalTrials.gov (NCT01121393) (ClinicalTrials.gov, 2013a) WHO ICTRP (NCT01121393) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2013a)	Ja	n. d.
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d.: bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt. c: Die Studie konnte nicht bei der Suche nach Studien im WHO ICTRP identifiziert werden. Die EUCR-Nummer wurde von BI zur Verfügung gestellt.</p>			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Plazebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
LUX-Lung 3 (NCT00949650)	Ja	Ja	Nein	Ja (Interimsbericht) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g)	Ja (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012d; ClinicalTrials.gov, 2013b)	Ja (Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013a)
LUX-Lung 6 (NCT01121393)	Ja	Ja	Nein	Ja (Studienbericht für Primäranalysen) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2013a; World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2013a)	Nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war, oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.

Die Charakterisierung (Studiendesign, Studienpopulation, Studienverlauf) der eingeschlossenen Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 wurde in Tabelle 4-14 dargestellt. Daran schließt sich die Charakterisierung der Interventionen (Tabelle 4-15) sowie die ausführliche Charakterisierung der Studienpopulationen der LUX-Lung 3 (Tabelle 4-16) und LUX-Lung 6 Studien (Tabelle 4-17) an.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LUX-Lung 3 (NCT00949650)	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, Phase-III-Studie, multizentrisch multinational	Erwachsene EGFR-TKI-naive Patienten mit Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB (mit zytologisch nachgewiesenem Pleura- oder Perikarderguss) oder Stadium IV (UICC 6. Auflage), bei denen aktivierende EGFR-Mutationen vorliegen	<u>Afatinib:</u> Einmal täglich oral 40 mg Filmtablette (N=230) <u>Cisplatin+Pemetrexed:</u> Intravenöse Infusion von Pemetrexed (500 mg/m ²) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m ²) an Tag 1 (N=115)	voraussichtlich ~53 Monate <u>Run-in:</u> Keine Run-in Phase; die Behandlung startete nach dem Screening mit Tag 1 <u>Behandlung:</u> Afatinib Behandlung bis Krankheitsfortschritt oder inakzeptables UE Cisplatin+Pemetrexed Behandlung bis zu 6 Zyklen, sofern kein Krankheitsfortschritt oder inakzeptables UE <u>Nachbeobachtung:</u> Follow-up-Visiten alle 21 Tage (±7 Tage) nach Beenden der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder Start einer krebserkrankten	<u>Ort:</u> Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika <u>Zeitraum:</u> Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen Beginn: 17. August 2009 1. Datenschnitt: 09. Februar 2012 (Interims-/Primäranalyse)* 2. Datenschnitt: 21. Januar 2013 (von den Zulassungsbehörden geforderte Analyse der OS-Daten)*	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> OS, ORR, Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D), UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				Weiterbehandlung; Alle 60 Tage (±15 Tage) nach der letzten Follow-Up-Visite wurden Progressionsstatus, krebserichtete Weiterbehandlung und Tod erfragt (nicht als formale Visite, sondern über Notizen oder Telefonkontakt)		
LUX-Lung 6 (NCT01121393)	RCT, offen, parallel, aktiv kontrolliert, Phase-III-Studie, multizentrisch, oligonational	Erwachsene EGFR-TKI-naive Patienten mit Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB (mit zytologisch nachgewiesenem Pleura- oder Perikarderguss) oder Stadium IV (UICC 6. Auflage), bei denen aktivierende EGFR-Mutationen vorliegen	<u>Afatinib:</u> Einmal täglich oral verabreichte Filmtabletten mit 40 mg (n=242) <u>Cisplatin+Gemcitabin:</u> Intravenöse Infusion von Gemcitabin (1.000 mg/m ²) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m ²) an Tag 1 und Gemcitabin (1.000 mg/m ²) an Tag 8 (n=122)	Voraussichtlich ~62 Monate <u>Run-in:</u> Keine Run-in Phase; Die Behandlung startete nach dem Screening mit Tag 1 <u>Behandlung:</u> Afatinib: Behandlung bis Krankheitsfortschritt oder inakzeptables UE	<u>Ort:</u> Asien (China, Südkorea, Thailand) <u>Zeitraum:</u> Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen Beginn: 27. April 2010 Datenschnitt: 29. Oktober 2012 (Primäranalyse)*	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, ORR, Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D), UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>Cisplatin+Gemcitabin: Bis zu 6 Zyklen, sofern kein Krankheitsfortschritt oder inakzeptables UE</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> Follow-up-Visiten alle 21 Tage (±7 Tage) nach Beenden der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder Start einer krebserkrankten Weiterbehandlung Alle 60 Tage (±15 Tage) nach der letzten Follow-Up-Visite wurden Progressionsstatus, krebserkrankte Weiterbehandlung und Tod erfragt (nicht als formale Visite, sondern über Notizen oder Telefonkontakt)</p>		

* Die Daten im Dossier basieren auf den gekennzeichneten Analysen

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Bei der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Afatinib-Monotherapie mit einer Cisplatin+Pemetrexed bzw. einer Cisplatin+Gemcitabin Kombinationschemotherapie als Erstlinientherapie (Tabelle 4-14). Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichung der Studienmedikation (orale Tabletteneinnahme vs. intravenöse Infusion) sind beide Studien offen angelegt. Die nicht erfolgte Verblindung der Patienten und Behandler kann bei einzelnen Endpunkten zu Verzerrungen führen. Um mögliche Verzerrungen zu minimieren, wurde eine zentrale und unabhängige Beurteilung der Tumorprogression durchgeführt. Für die Endpunkte PFS und objektives Ansprechen agierten die Begutachter somit verblindet.

Die multinationale, multizentrische LUX-Lung 3 Studie wurde an 133 Zentren in 25 Ländern (Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika) durchgeführt. Die LUX-Lung 6 Studie ist oligonational sowie multizentrisch angelegt und beschränkt sich mit 36 Zentren in 3 Ländern auf Asien (China, Südkorea, Thailand).

Eingeschlossen wurden erwachsene EGFR-TKI-naïve Patienten mit Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB (mit zytologisch nachgewiesenem Pleura- oder Perikarderguss) oder Stadium IV (UICC 6. Auflage), bei denen aktivierende EGFR-Mutationen vorliegen. Weitere Einschlusskriterien sind ein ECOG-PS 0-1, eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten sowie eine vorliegende Einverständniserklärung nach International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice (ICH-GCP). Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer vorhergehenden Chemotherapie aufgrund eines rezidierten und/oder metastasierten NSCLC. Eine neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie war zugelassen, wenn seit dem Ende der Therapie und der Randomisierung mindestens 12 Monate vergangen waren. Eine frühere Behandlung mit auf EGFR zielenden kleinen Molekülen oder Antikörpern, eine Strahlentherapie oder ein chirurgischer Eingriff (außer Biopsie) innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung oder aktive Metastasen im Gehirn führten zum Ausschluss. Alle weiteren Ausschlusskriterien sind im Anhang 4-F aufgelistet.

Die Randomisierungssequenz wurde in beiden Studien adäquat generiert. Die Gruppeneinteilung erfolgte mithilfe eines interaktiven Sprach- oder Webdialogsystems (IVRS; IWRS). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ethnie (asiatisch/nicht-asiatisch; nur LUX-Lung 3) und EGFR-Mutation (L858R/Del 19/andere) im Verhältnis 2:1 (Afatinib:Kontrolle).

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT

Studie	Afatinib	Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
LUX-Lung 3 (NCT00949650)	Afatinib-Startdosis 40 mg, 1 Tablette (oral, q. d.)	Tag 1/21 Tage: Pemetrexed (500 mg/m ²) i. v. + Cisplatin (75 mg/m ²) i. v.	<p><u>Afatinib:</u> Patienten erhalten Afatinib kontinuierlich in einer Startdosierung von 40 mg einmal täglich. Afatinib wird in Zyklen von je 21 Tagen gegeben. Patienten mit präspezifizierten UE während des 1. Behandlungszyklus (z. B. Diarrhö oder Hautreaktionen oder Mukositis jeden CTCAE-Grades oder jedes andere medikamentenbedingte UE vom CTCAE-Grad ≥ 2) sollten die Dosierung 40 mg einmal täglich beibehalten, wenn keine Dosisreduktion erforderlich ist.</p> <p>Bei Patienten, die die Dosis von 40 mg/Tag während des 1. Zyklus gut vertragen haben (d. h. kein Auftreten von Diarrhö, Hautausschlag, Stomatitis oder anderen Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad >1), kann die Afatinib-Dosis ab dem 2. Zyklus auf 50 mg einmal täglich erhöht werden. Die 50 mg Dosierung wird in den folgenden Zyklen beibehalten, wenn keine Dosisreduktion erforderlich ist. Dosisescalation war in anderen Situationen nicht erlaubt.</p> <p>Dosisreduktionsschema: Ein definiertes verträglichkeitsgesteuertes Dosisreduktionsschema auf eine minimale Dosis von 20 mg täglich wird verwendet, so dass 8-12 Wochen nach Behandlungsstart Patienten, die von der Behandlung profitieren, eine Afatinib-Konzentration erhalten, die eine Tumorkontrolle bei akzeptabler Verträglichkeit ermöglicht.</p> <p>Bei Auftreten eines der unten genannten medikamentenbedingten UE wird die Behandlung vorübergehend unterbrochen. Der Patient muss sich zunächst bis zu einem CTCAE-Grad ≤ 1 oder bis zu dem CTCAE-Grad, der zu Beginn seiner Behandlung bestand, erholen, bevor die Behandlung mit einer reduzierten Dosis fortgesetzt werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedes medikamentenbedingte UE CTCAE-Grad ≥ 3 • Diarrhö vom CTCAE-Grad ≥ 2 länger als 48 Stunden trotz

Studie	Afatinib	Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			<p>entsprechender antidiarrhöischer Therapie und Hydratation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit und/oder Erbrechen CTCAE-Grad ≥ 2 an 7 oder mehr aufeinanderfolgenden Tagen trotz anti-emetischer Therapie und Hydratation, Verschlechterung der Nierenfunktion CTCAE-Grad ≥ 2, gemessen anhand des Serumkreatinin, neu auftretende Proteinurie oder neu auftretende Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 50% des Ausgangswertes. <p>Die Behandlung wird permanent ausgesetzt bei einer LVEF vom CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>Bei verlängertem (≥ 7 aufeinanderfolgende Tage), medikamentenbedingtem UE mit CTCAE-Grad 2, das nicht im Afatinib Dosis-Reduktionsschema aufgelistet ist und vom Patient schlecht toleriert wurde, kann die Medikation für bis zu 14 Tage ausgesetzt werden.</p> <p>Für nicht medikamentenbedingte UE kann die Behandlung für bis zu 7 Tage unterbrochen und ohne Dosisreduktion fortgesetzt werden.</p> <p>Alle medikamentenbedingten Dosisreduktionen sind permanent. Dosisreduktionen unter 20 mg sind nicht erlaubt. Nachfolgende Visiten oder Behandlungsverläufe werden nach Dosisreduktion nicht verzögert.</p> <p>Die Patienten werden so lange mit Afatinib behandelt, bis eine Krankheitsprogression auftritt, die Therapie nicht mehr vertragen wird oder entweder der Patient oder der Prüfarzt einen Abbruch der Therapie mit der Studienmedikation fordern.</p> <p><u>Cisplatin+Pemetrexed:</u></p>

Studie	Afatinib	Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			<p>Die Patienten im Chemotherapie-Arm erhalten Pemetrexed (500 mg/m²) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) an Tag 1 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus.</p> <p>Die Patienten erhalten 6 Behandlungszyklen, es sei denn, eine Krankheitsprogression tritt auf, die Therapie wird nicht mehr vertragen oder entweder der Patient oder der Prüfarzt fordern einen Abbruch der Therapie mit der Studienmedikation.</p> <p>Eine hämatologische Untersuchung wird vor jedem neuen Behandlungszyklus durchgeführt. Der nächste Zyklus wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl <100.000/mm³ oder ANC <1.500/mm³ verschoben.</p> <p>Bei Auftreten eines medikamentenbedingten UE wird die Behandlung mit Pemetrexed/Cisplatin verschoben oder die Dosis reduziert; entsprechend der momentan gültigen Fachinformation der Studienmedikation.</p> <p>Für nicht medikamentenbedingte UE kann die Behandlung für bis zu 7 Tage unterbrochen und ohne Dosisreduktion fortgesetzt werden.</p>
<p>LUX-Lung 6 (NCT01121393)</p>	<p>Afatinib-Startdosis 40 mg, 1 Tablette (oral, q. d.)</p>	<p>Tag 1+8/21 Tage: Gemcitabin (1000 mg/m²) i. v. + Tag 1/21 Tage: Cisplatin (75 mg/m²) i. v.</p>	<p><u>Afatinib:</u> Die Dosierung von Afatinib entspricht der der LUX-Lung 3 Studie (siehe oben).</p> <p><u>Cisplatin+Gemcitabin:</u> Die Patienten im Chemotherapie-Arm erhalten Gemcitabin (1.000 mg/m²) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) an Tag 1 und Gemcitabin (1.000 mg/m²) an Tag 8 jedes 21-tägigen Behandlungszyklus.</p> <p>Die Patienten erhalten 6 Behandlungszyklen, es sei denn, eine Krankheitsprogression tritt auf, die Therapie wird nicht mehr</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Afatinib	Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			<p>vertragen oder entweder der Patient oder der Prüfarzt fordern einen permanenten Abbruch der Therapie mit der Studienmedikation.</p> <p>Eine hämatologische Untersuchung wird vor jedem neuen Behandlungszyklus durchgeführt. Der nächste Zyklus wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $<100.000/\text{mm}^3$ oder ANC $<1.500/\text{mm}^3$ verschoben.</p> <p>Bei Auftreten eines medikamentenbedingten UE wird die Behandlung mit Cisplatin+Gemcitabin verschoben oder die Dosis reduziert; entsprechend der momentan gültigen Fachinformation der Studienmedikation.</p> <p>Für nicht medikamentenbedingte UE kann die Behandlung für bis zu 7 Tage unterbrochen und ohne Dosisreduktion fortgesetzt werden.</p>
<p>ANC: Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); <i>q. d.</i>: <i>quaque die</i> (einmal täglich); i. v.: intravenös</p>			

Die Intervention in der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie bestand aus der oralen Verabreichung von Afatinib im Interventionsarm sowie der intravenösen Infusion einer Chemotherapie (LUX-Lung 3: Cisplatin+Pemetrexed, LUX-Lung 6: Cisplatin+Gemcitabin) im Kontrollarm (Tabelle 4-15). Afatinib war einmal täglich (quaque die [*q. d.*]) über einen Zyklus von 21 Tagen einzunehmen. Erst bei einer feststellbaren Krankheitsprogression oder einem inakzeptablen UE wurde die Behandlung laut Protokoll abgebrochen. Die Standarddosierung von Afatinib entspricht einer 40 mg Filmtablette, die gemäß einem Dosis-Anpassungsplan auf 50 mg (*q. d.*), 30 mg (*q. d.*) oder 20 mg (*q. d.*) angepasst werden konnte. Die Medikation im Kontrollarm der LUX-Lung 3 Studie war eine Chemotherapie mit einer Infusion von 500 mg/m² Pemetrexed gefolgt von einer Infusion von 75 mg/m² Cisplatin an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus. In der asiatischen LUX-Lung 6 Studie bestand die Medikation im Kontrollarm aus einer 1.000 mg/m² Infusion Gemcitabin jeweils an Tag 1 und Tag 8. Am Tag 1 folgte auf die Gemcitabin Infusion eine Infusion mit 75 mg/m² Cisplatin. Patienten im Kontrollarm beider Studien erhielten maximal 6 Zyklen, falls nicht vorher eine Krankheitsprogression oder ein inakzeptables UE beobachtet wurde.

In der in Asien durchgeführten LUX-Lung 6 Studie wurde Afatinib mit Cisplatin+Gemcitabin verglichen, da in China Pemetrexed nicht zugelassen ist. Die Dosierung von Cisplatin+Gemcitabin entsprach dem in China aktuell verwendeten und von chinesischen Experten empfohlenen Schema mit 1.000 mg/m² Gemcitabin an Tag 1 und 8, sowie 75 mg/m² Cisplatin an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus für insgesamt bis zu 6 Zyklen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2010b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013j) aber nicht der chinesischen oder deutschen Fachinformation (Lilly France S.A., 0000; Nanjing Pharmaceutical Factory Co., 0000; Accord Healthcare Limited, 2011; Hexal AG, 2012). Basierend auf dieser Dosierung wurde die LUX-Lung 6 Studie von den zuständigen Behörden genehmigt.

In einer aktuellen Phase-II-Studie mit chinesischen NSCLC-Patienten (Zhang et al., 2013) wurde das gleiche Dosisschema wie in der LUX-Lung 6 Studie verwendet. Es handelt sich hierbei um eine pivotale Studie, die von einer chinesischen Ethikkommission genehmigt wurde und den aktuellen routinemäßigen Einsatz dieses Dosisschemas für die Kombination Cisplatin+Gemcitabin in China widerspiegelt.

In Deutschland empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in ihrer aktuellen Leitlinie ein sehr ähnliches Dosisschema (1.000 mg/m² Gemcitabin an Tag 1, 8 und 15 sowie 100 mg/m² Cisplatin an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus in Abhängigkeit von Ansprechen und Toxizität) zur Palliativbehandlung des NSCLC. Unter der Annahme, dass NSCLC-Patienten gemäß Empfehlung der DGHO 4 Zyklen Cisplatin+Gemcitabin alle 28 Tage erhalten sollen, beläuft sich die kumulative Gesamtdosis von Gemcitabin auf 12.000 mg/m² und die von Cisplatin auf 400 mg/m² (Griesinger et al., 2012). In der LUX-Lung 6 Studie belief sich die kumulative Gesamtdosis von Gemcitabin ebenfalls auf 12.000 mg/m² und die von Cisplatin auf 450 mg/m² unter Berücksichtigung der maximal möglichen Anzahl von bis zu 6 Zyklen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2010b). Somit entspricht die verabreichte Gesamtdosis Gemcitabin in der LUX-Lung 6

Studie derjenigen in den DGHO Empfehlungen, während die Gesamtdosis von Cisplatin nur leicht höher war.

Auch die ESMO Clinical Practice Guideline (Peters et al., 2012) bezieht sich in ihren aktuellen Therapieempfehlungen auf eine Publikation mit einem sehr ähnlichen Dosierungsschema von 1.000 mg/m² Gemcitabin an Tag 1 und 8 und 70 mg/m² Cisplatin an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus (Park et al., 2007).

Aus den oben genannten Gründen wurde auch bei den europäischen Zulassungsverfahren die zur LUX-Lung 3 Studie unterstützend eingereichte LUX-Lung 6 Studie in keiner Weise hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit in Bezug auf die Studienergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beanstandet.

Insgesamt ist somit festzuhalten, dass es sich bei dem in der LUX-Lung 6 Studie verwendeten Dosisschema für Cisplatin+Gemcitabin um ein nicht nur in China, sondern auch in Deutschland und Europa gängiges und der klinischen Praxis entsprechendes Schema handelt.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT; LUX-Lung 3 Studie

	Afatinib (N=230)	Cisplatin+Pemetrexed (N=115)
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	60,5 (10,1)	59,5 (10,0)
Median (min-max)	61,5 (28-86)	61,0 (31-83)
Altersgruppen: n (%)		
<65 Jahre	140 (60,9)	71 (61,7)
≥65 Jahre	90 (39,1)	44 (38,3)
Geschlecht: n (%)		
weiblich	147 (63,9)	77 (67,0)
männlich	83 (36,1)	38 (33,0)
Ethnie: n (%)		
asiatisch	166 (72,2)	83 (72,2)
nicht-asiatisch	64 (27,8)	32 (27,8)
Rauchverhalten: n (%)		
Nieraucher	155 (67,4)	81 (70,4)
Ex-Raucher	70 (30,4)	32 (27,8)
Aktiver Raucher	5 (2,2)	2 (1,7)
EGFR-Mutation: n (%)		
L858R	91 (39,6)	47 (40,9)
Del 19	113 (49,1)	57 (49,6)
Andere	26 (11,3)	11 (9,6)
ECOG-PS: n (%)		
0	92 (40,0)	41 (35,7)
1	138 (60,0)	73 (63,5)
2	0 (0,0)	1 (0,9) ²¹
Erkrankungsstadium: n (%)		
Stadium IIIB	20 (8,7)	17 (14,8)
Stadium IV	210 (91,3)	98 (85,2)
Hirnmetastasen: n (%)	27 (11,7)	15 (13,0)

²¹ Beim Screening wies der Patient einen ECOG-PS von 0 auf, d. h. der Patient konnte eingeschlossen werden. Vor Behandlungsbeginn verschlechterte sich sein Zustand auf ECOG-PS 2.

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT; LUX-Lung 6 Studie

	Afatinib (N=242)	Cisplatin+Gemcitabin (N=122)
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	56,7 (11,2)	55,6 (10,1)
Median (min-max)	58,0 (29-79)	58,0 (27-76)
Altersgruppen: n (%)		
<65 Jahre	176 (72,7)	102 (83,6)
≥65 Jahre	66 (27,3)	20 (16,4)
Geschlecht: n (%)		
weiblich	155 (64,0)	83 (68,0)
männlich	87 (36,0)	39 (32,0)
Rauchverhalten: n (%)		
Nieraucher	181 (74,8)	99 (81,1)
Ex-Raucher	44 (18,2)	13 (10,7)
Aktiver Raucher	17 (7,0)	10 (8,2)
EGFR-Mutation: n (%)		
L858R	92 (38,0)	46 (37,7)
Del 19	124 (51,2)	62 (50,8)
Andere	26 (10,7)	14 (11,5)
ECOG-PS: n (%)		
0	48 (19,8)	41 (33,6)
1	194 (80,2)	81 (66,4)
Erkrankungsstadium: n (%)		
Stadium IIIb	16 (6,6)	6 (4,9)
Stadium IV	226 (93,4)	116 (95,1)
Hirnmetastasen: n (%)	30 (12,4)	19 (15,6)

Die Studienpopulation der LUX-Lung 3 Studie (LUX-Lung 6 Studie) umfasst insgesamt 345 (364) randomisierte Patienten. Diese verteilen sich auf 230 (242) Patienten im Afatinib-Arm und 115 (122) Patienten im Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17). In beiden Studien ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen bezüglich Alter, Geschlecht, Erkrankungsstadium, dem Vorhandensein von Hirnmetastasen, sowie – designbedingt – bezüglich EGFR-Mutationsstatus und Ethnie (Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung). Geringe Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich in der LUX-Lung 3 Studie hinsichtlich des ECOG-PS und des Stadiums der Erkrankung. Hier war der ECOG-PS 0 etwas häufiger in der Afatinib-Population (40,0% vs. 35,7%). Der Anteil der schwerer erkrankten Patienten im Stadium IV (UICC 6. Auflage) war im Afatinib-Behandlungsarm (91,3%) verglichen mit dem

Cisplatin+Pemetrexed-Arm (85,2%) hingegen etwas höher. In der LUX-Lung 3 Studie waren neben Asiaten auch 27,8% der Patienten Kaukasier. Die LUX-Lung 6 Studie wurde ausschließlich in Asien durchgeführt. Zwischen den Behandlungsarmen der LUX-Lung 6 Studie ergaben sich Abweichungen nach der Altersgruppe, dem Rauchverhalten sowie dem ECOG-PS. Der Anteil der Patienten über 65 Jahren im Afatinib-Arm war höher (27,3% vs. 16,4%), und es wurden mehr Ex-Raucher (18,2% vs. 10,7%) und dafür weniger Nieraucher (74,8% vs. 81,1%) und mehr Patienten mit einem ECOG-PS von 1 (80,2% vs. 66,4%) in den Afatinib-Arm eingeschlossen. Insgesamt waren die Studienpopulationen hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika weitgehend vergleichbar.

Beide Studien verwenden identische Endpunkte. Der primäre Endpunkt ist das PFS nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1), basierend auf einer zentralen und unabhängigen Beurteilung. Die patientenrelevanten sekundären Endpunkte sind: OS, ORR, Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), HRQoL (EORTC QLQ-C30, EQ-5D) sowie UE.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
LUX-Lung 3	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig
LUX-Lung 6	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Phase-III-Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 handelt es sich um offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien. Die Randomisierungssequenz wurde in beiden Studien adäquat (computergestützt) generiert. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mithilfe eines interaktiven Sprach- oder Webdialogsystems (IVRS oder IWRS). Durch die unterschiedlichen Sicherheitsprofile der untersuchten Interventionen ist der Wert einer Verblindung prinzipiell fraglich, da das Auftreten oder Ausbleiben typischer Nebenwirkungen Hinweise auf die verabreichte Therapie geben kann und damit zu einer Entblindung führen

könnte. Darüber hinaus umfassen die Studien Patienten im palliativen Stadium, so dass ein „double-dummy“ Design mit intravenöser Placebo Gabe ethisch schwer vertretbar wäre. Die fehlende Verblindung der Patienten und der Behandler kann bei einzelnen Endpunkten zu Verzerrungen führen, die aber nicht auf ein hohes Verzerrungspotenzial der Studien als Ganzes schließen lassen. Um einer möglichen Verzerrung vorzubeugen, wurde die radiologische Bewertung der Tumorprogression unabhängig (Independent Radiologic Review [IRR]) durchgeführt. Die Personen, die die Bewertung der radiologischen Befunde durchführten, waren somit hinsichtlich der Behandlung der jeweiligen Patienten verblindet. Für den primären Endpunkt der Studien, das PFS, konnte so trotz des offenen Studiendesigns ein unverzerrter Vergleich der Behandlungsarme sichergestellt werden. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die LUX-Lung 3 und die LUX-Lung 6 Studie als niedrig eingestuft.

Beide RCT sahen bei Krankheitsprogression bzw. beim Auftreten nicht tolerierbarer UE den Abbruch der Studienmedikation und die Möglichkeit einer anderen systemischen Folgebehandlung vor. In beiden Studien wurde ein breiter Einsatz von Folgetherapien beobachtet. Ein möglicher Einfluss der Folgetherapien auf das Ergebnis besteht hauptsächlich für den Endpunkt OS und wird im Zusammenhang mit dem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial diskutiert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT

Studie	OS	PFS	ORR	Symptomatik	HRQoL	Nebenwirkungen
LUX-Lung 3	• ¹	•	•	•	•	•
LUX-Lung 6	•	•	•	•	•	•
Für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitte: ¹ LUX-Lung 3: Für die Bewertung des OS wurde der 2. Datenschnitt vom 21. Januar 2013 (von den Zulassungsbehörden geforderte Analyse der OS-Daten) verwendet. Alle anderen Endpunkte basieren auf den Analysen zum 1. Datenschnitt vom 09. Februar 2012.						

Verwendete Daten

Für die Fragestellung 1 (Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1) konnten die beiden RCT LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 herangezogen werden. Diese Studien ermöglichen einen Vergleich mit der ZVT (Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum). Die LUX-Lung 3 Studie vergleicht dabei Afatinib mit

Cisplatin+Pemetrexed, während die LUX-Lung 6 Studie einen Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin zieht. Da es sich bei den beiden Studien um noch laufende Studien handelt, liegen der Bewertung des Endpunkts OS jeweils Interimsanalysen zugrunde. Für die LUX-Lung 3 Studie liegen zwei Datenschnitte vor: der 1. Datenschnitt vom Februar 2012 (Interims-/Primäranalyse PFS) sowie der 2. Datenschnitt vom Januar 2013, der auf Anforderung der Zulassungsbehörden erfolgte, und nur die OS-Daten betrifft. Für die LUX-Lung 6 Studie erfolgte der Datenschnitt am 27. Oktober 2012. Die finalen Analysen des OS finden erst bei ausreichender Zahl an Ereignissen statt (voraussichtlich Anfang 2014).

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes einzelnen patientenrelevanten Endpunkts in einem separaten Abschnitt betrachtet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung der Zielgröße Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache
LUX-Lung 6	Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der Todesursache

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Das Fehlen einer Verblindung ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse nicht relevant. Alle randomisierten Patienten wurden bei der Analyse des OS berücksichtigt, die Zuordnung zu den Behandlungsgruppen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Dagegen machen Effekte von Folgetherapien nach Progression oder Therapieabbruch eine Verzerrung des Ergebnisses für den Endpunkt OS wahrscheinlich.

Den Teilnehmern der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie war es möglich, bei Progression auf eine andere zugelassene Therapie oder in eine andere Studie zu wechseln. Eine Analyse

der Anzahl und Art der Folgetherapie wurde für alle Patienten, die die Behandlung der Studienmedikation beendet hatten, durchgeführt. Die Folgetherapien (Zweitlinientherapie) stellen sich zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnittes (Januar 2013) in den Studien, wie folgt dar: Von den Patienten der LUX-Lung 3 Studie, die ihre Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnittes bereits beendet hatten, haben 74% der Patienten des Afatinib-Arms und 86% des Cisplatin+Pemetrexed-Arms eine Folgetherapie erhalten. Die Raten in der LUX-Lung 6 Studie fallen etwas niedriger aus, dort erhielten 58% der Patienten des Afatinib-Arms und 60% des Cisplatin+Gemcitabin-Arms entsprechende Folgetherapien (Tabelle 4-22). Es ist zu berücksichtigen, dass die LUX-Lung 6 Studie später als die LUX-Lung 3 Studie begonnen hat und somit zum Auswertungszeitpunkt ein größerer Anteil an Patienten noch mit der Studienmedikation behandelt wurde (LUX-Lung 3 Studie: 15% der Afatinib-Patienten vs. LUX-Lung 6 Studie: 24% der Afatinib-Patienten). Auffällig ist der hohe Anteil an Patienten in den Chemotherapie-Armen, die mit einem EGFR-TKI behandelt wurden. In der LUX-Lung 3 Studie wurden 70% der Patienten im Cisplatin+Pemetrexed-Arm gegenüber 34% im Afatinib-Arm mit einem EGFR-TKI behandelt. In der LUX-Lung 6 Studie erhielten 48% der Patienten im Cisplatin+Gemcitabin-Arm im Vergleich zu 14% im Afatinib-Arm nach Beendigung der Studienmedikation einen EGFR-TKI. In der LUX-Lung 3 Studie war somit der Anteil der Patienten mit Folgetherapien nicht ausgewogen. Dadurch wird möglicherweise das OS für den Cisplatin+Pemetrexed-Arm deutlich überschätzt. Das gleiche gilt für die LUX-Lung 6 Studie im Hinblick auf die Cisplatin+Gemcitabin-Behandlung.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS sowohl in der LUX-Lung 3 Studie als auch in der LUX-Lung 6 Studie bei EGFR-TKI-naiven Patienten (Erstlinie) als hoch eingeschätzt, da von einer Verzerrung zu Ungunsten von Afatinib auszugehen ist.

Tabelle 4-22: Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

	LUX-Lung 3 (Datenschnitt Januar 2013)		LUX-Lung 6 (Datenschnitt Oktober 2012)	
	Afatinib N=196	Cisplatin+Pemetrexed N=115	Afatinib N=185	Cisplatin+Gemcitabin N=122
Nach Therapielinie				
Keine systemische Therapie	26%	14%	42%	40%
Zweitlinientherapie (nur systemische Therapien)	74%	86%	58%	60%
Drittlinientherapie (nur systemische Therapien)	45%	43%	23%	16%
Viertlinientherapie (nur systemische Therapien)	22%	19%	9%	8%
weitere Therapielinien (nur systemische Therapien)	11%	11%	3%	4%
Therapieart				
Chemotherapie	66%	44%	55%	21%
EGFR-TKI	34%	70%	14%	48%
EGFR-TKI in Kombination	1%	8%	1%	2%
Andere	2%	4%	3%	7%
Die Auswertung basiert auf der Subpopulation der Patienten, die die Behandlung beendet haben. Daher lässt sich kein valider Vergleich zwischen den Behandlungsarmen ziehen.				
N: Anzahl der Patienten, die die Therapie beendet haben				

Zusätzlich muss hervorgehoben werden, dass die verwendeten Daten bezüglich des OS noch unreif sind. Dies gilt für beide dargestellten Datenschnitte der LUX-Lung 3 wie auch für den Datenschnitt der LUX-Lung 6 Studie. Der Tabelle 4-23 ist zu entnehmen, dass die Anzahl der verstorbenen Patienten in der LUX-Lung 3 Studie beim ersten Datenschnitt 67 Patienten (29,1%) und beim zweiten Datenschnitt 116 Patienten (50,4%) betrug. Für die LUX-Lung 6 Studie basieren die OS Analysen auf 104 verstorbenen Patienten (43,0%). Die finalen Analysen für das OS erfolgen für beide Studien erst bei einer ausreichenden Anzahl an Ereignissen (geplant: 209 Todesfälle).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse zum OS für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) sind in Tabelle 4-23 dargestellt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	medianes Überleben (Monate)	N	n (%)	medianes Überleben (Monate)	HR [95%-KI]	p-Wert
LUX-Lung 3 (1. Datenschnitt: Feb 2012 ^a)	230	67 (29,1)	n. b.	115	31 (27,0)	n. b.	1,12 [0,73; 1,73]	0,6046
LUX-Lung 3 (2. Datenschnitt: Jan 2013 ^a)	230	116 (50,4)	28,1	115	59 (51,3)	28,2	0,91 [0,66; 1,25]	0,5457
LUX-Lung 6 (1. Datenschnitt: Okt 2012 ^a)	242	104 (43,0)	22,1	122	51 (41,8)	22,2	0,95 [0,68; 1,33]	0,7593

^a Die Daten bezüglich des OS stellen nur eine Interimsanalyse dar. In beiden Studien wird die finale Analyse durchgeführt, wenn ca. 209 Patienten gestorben sind. Der 2. Datenschnitt erfolgte aufgrund von den Zulassungsbehörden geforderter Analysen der OS-Daten.

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl gestorbener Patienten; n. b.: nicht berechenbar; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test.

Da es sich bei der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie um derzeit noch laufende Studien handelt, liegen der Bewertung des Endpunkts OS die Ergebnisse von Interimsanalysen zugrunde. Die im vorliegenden Dossier herangezogenen Auswertungen des OS (Datenschnitt vom 21. Januar 2013 [von den Zulassungsbehörden geforderte Analyse] für die LUX-Lung 3 Studie bzw. Datenschnitt vom 29. Oktober 2012 für die LUX-Lung 6 Studie) wurden zu einem Zeitpunkt durchgeführt, an dem 50,4% (LUX-Lung 3) bzw. 43,0% der Patienten (LUX-Lung 6) verstorben waren (Tabelle 4-23). Auf Basis dieser unreifen Überlebensdaten lässt sich weder für die LUX-Lung 3 Studie noch für die LUX-Lung 6 Studie ein Überlebensvorteil von Afatinib gegenüber den Chemotherapiearmen ableiten.

In der LUX-Lung 3 Studie wurde zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts am 21. Januar 2013 das mediane Überleben für Patienten im Afatinib-Arm auf 28,1 Monate und für Patienten im Cisplatin+Pemetrexed-Arm auf 28,2 Monate geschätzt. Der Schätzer für die HR [95%-KI] lag bei 0,91 [0,66; 1,25]; p=0,5457. Der Vergleich zwischen Afatinib und Cisplatin+Gemcitabin in der LUX-Lung 6 Studie zeigte mediane Überlebenszeiten von 22,1 Monaten (Afatinib)

bzw. 22,2 Monaten (Cisplatin+Gemcitabin). Die HR [95%-KI] wurde mittels Cox-Regression auf 0,95 [0,68; 1,33]; $p=0,7593$ geschätzt. Für den Endpunkt OS zeigen sich somit in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Interpretation der Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Endpunkt OS aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Folgetherapien (siehe Tabelle 4-22) ein hohes Verzerrungspotenzial bei dieser Population aufweist.

Die primäre Analyse des Endpunkts OS ist in beiden Studien zu dem Zeitpunkt geplant, an dem eine adäquate Analyse dieses Endpunkts möglich wird; man erwartet dies, wenn ungefähr 209 Todesfälle beobachtet worden sind.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Eine Prüfung der klinischen Homogenität bzw. Heterogenität der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien anhand des PICO-Schemas ergab, dass eine quantitative Zusammenfassung der Studienresultate nicht sinnvoll ist. Zudem wurden in beiden Studien unterschiedliche Vergleichstherapien verwendet. Aufgrund der besseren Wirksamkeit und Toleranz von Cisplatin+Pemetrexed gegenüber Cisplatin+Gemcitabin bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2, [Scagliotti et al., 2008]), erschien die für eine meta-analytische Zusammenfassung erforderliche Annahme klinischer Homogenität nicht gerechtfertigt. Daher wurde für keinen der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte eine meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse vorgenommen.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod. Die Progression der Erkrankung wurde mithilfe bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.
LUX-Lung 6	Zeit von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod. Die Progression der Erkrankung wurde mithilfe bildgebender Verfahren anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
LUX-Lung 6	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PFS ist der primäre Endpunkt der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie. PFS ist definiert als die Zeit (in Monaten) zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der Progression der Erkrankung oder dem Tod, falls ein Patient vorher verstarb. Die objektive Krankheitsprogression wird verblindet durch eine IRR anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 festgestellt. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, denn es werden alle randomisierten Patienten (Randomised Set) berücksichtigt und entsprechend der Zuordnung gemäß Randomisierung analysiert. Die Analyse dieses primären Endpunkts erfolgte gemäß den vorab erstellten TSAP (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012d; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012e). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht, und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig ist, ist auch für den Endpunkt PFS von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse bezüglich des PFS wurden in Tabelle 4-26 für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) dargelegt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
	N	n (%)	medianes PFS (Monate)	N	n (%)	medianes PFS (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
LUX-Lung 3	230	152 (66,1)	11,1	115	69 (60,0)	6,9	0,58	[0,43; 0,78]	0,0004
LUX-Lung 6	242	157 (64,9)	11,0	122	64 (52,5)	5,6	0,28	[0,20; 0,39]	<0,0001

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Analyse; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 12 und 18 Monaten ohne Krankheitsprogression lebten, wurde in der LUX-Lung 3 Studie durch Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed mehr als verdoppelt und betrug nach 12 Monaten 46,5% vs. 22,0% und nach 18 Monaten 26,4% vs. 8,6%. Das mediane PFS ist in der LUX-Lung 3 Studie mit 11,1 Monaten im Afatinib-Behandlungsarm gegenüber dem Cisplatin+Pemetrexed-Arm (medianes PFS 6,9 Monate) verlängert (Tabelle 4-26). Die HR [95%-KI] von 0,58 [0,43; 0,78]; p=0,0004 zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bezüglich des PFS und eine Reduktion des Risikos für eine Progression oder den Tod im betrachteten Zeitraum um 42%.

Dieses Resultat wird durch das Ergebnis der LUX-Lung 6 Studie bestätigt, bei der die HR [95%-KI] von 0,28 [0,20; 0,39]; p<0,0001 auf einen – bezogen auf die Effektstärke – noch größeren Nutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin hindeutet. Durch die Behandlung mit Afatinib im Vergleich zur Kombinationschemotherapie Cisplatin+Gemcitabin konnte das mediane PFS von 5,6 auf 11,0 Monate verdoppelt werden. Der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 12 und 18 Monaten ohne Krankheitsprogression lebten, betrug in der LUX-Lung 6 Studie nach 12 Monaten 46,7% im Afatinib-Arm vs. 2,1% im Cisplatin+Gemcitabin-Arm und nach 18 Monaten 26,8% im Afatinib-Arm vs. 0,0% im Cisplatin+Gemcitabin-Arm. Die Werte im Afatinib-Arm der LUX-Lung 6 Studie sind somit identisch zur LUX-Lung 3 Studie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aus den unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1 aufgeführten Gründen wurde für die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Objektive Ansprechrate – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	Anteil der Patienten, die gemäß verblindeter und unabhängiger Beurteilung ein CR oder ein PR erreicht haben (gemäß RECIST-Kriterien 1.1)
LUX-Lung 6	Anteil der Patienten, die gemäß verblindeter und unabhängiger Beurteilung ein CR oder PR erreicht haben (gemäß RECIST-Kriterien 1.1)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für objektive Ansprechrate in RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
LUX-Lung 6	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die ORR wurde durch eine IRR nach den RECIST-Kriterien 1.1 festgestellt, d. h. die Endpunkterheber waren bzgl. der Behandlungsgruppe der Patienten verblindet. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, denn es wurden alle randomisierten Patienten (Randomised Set) berücksichtigt und entsprechend der Zuordnung gemäß Randomisierung analysiert. Die Auswertung dieses Endpunkts erfolgte gemäß dem vorab erstellten TSAP. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist für den Endpunkt ORR von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt objektive Ansprechrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für den Endpunkt ORR werden im Folgenden in tabellarischer Form (Tabelle 4-29) dargestellt und im Anschluss diskutiert.

Tabelle 4-29: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
	N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	95%-KI ^a	p-Wert ^a
LUX-Lung 3	230	129 (56,1)	115	26 (22,6)	2,48	[1,74; 3,54]	<0,0001
LUX-Lung 6	242	162 (66,9)	122	28 (23,0)	2,92	[2,08; 4,09]	<0,0001

^a Eigene Berechnungen, unstratifizierte Analysen.
 KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die gemäß verblindeter und unabhängiger Beurteilung eine CR oder PR erreicht haben (RECIST 1.1); RR: Relatives Risiko.
 p-Wert <0,05 fett geschrieben

In der LUX-Lung 3 Studie zeigten 56,1% der Patienten im Afatinib-Arm ein objektives Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien, dies erreichten 22,6% der Patienten in der Cisplatin+Pemetrexed-Gruppe (Tabelle 4-29). Der Unterschied bei den Ansprechraten ist statistisch signifikant und weist auf einen relevanten Vorteil von Afatinib hin (RR [95%-KI]: 2,48 [1,74; 3,54]; p<0,0001).

Der Nutzen von Afatinib gegenüber der Kombinationschemotherapie Cisplatin+Gemcitabin ist noch deutlicher in der LUX-Lung 6 Studie, bei der 66,9% der Patienten im Afatinib-Arm und 23,0% der Patienten im Cisplatin+Gemcitabin-Arm ein Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien erreichten. Das RR [95%-KI] von 2,92 [2,08; 4,09]; p<0,0001 bedeutet eine 2,9-fach höhere Chance auf ein Ansprechen unter Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin.

Sowohl in der LUX-Lung 3 als auch in der LUX-Lung 6 Studie konnte eine signifikant höhere ORR und eine damit einhergehende Reduktion der Tumorlast unter Afatinib-Behandlung gegenüber der Chemotherapie nachgewiesen werden (beide p<0,0001).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aus den unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1 aufgeführten Gründen wurde für die LUX-Lung 3 und die LUX-Lung 6 Studie keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	<ul style="list-style-type: none"> a) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 sowie für die Skala Lungenkrebs Symptome: Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben (Responderanalysen). b) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 sowie für die Skala Lungenkrebs Symptome: Anteil an Patienten, die irgendwann eine Verbesserung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalyse). c) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 sowie für die Skala Lungenkrebs Symptome: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. d) Für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 sowie für die Skala Lungenkrebs Symptome: Ausgangswerte, mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die Mittelwertdifferenzen (Veränderung der Symptomatik).
LUX-Lung 6	<ul style="list-style-type: none"> a) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 sowie für die Skala Lungenkrebs Symptome: Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben (Responderanalysen) . b) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 sowie für die Skala Lungenkrebs Symptome: Anteil an Patienten, die irgendwann eine Verbesserung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalyse). c) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 sowie für die Skala Lungenkrebs Symptome: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. d) Für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 sowie für die Skala Lungenkrebs Symptome: Ausgangswerte, mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die Mittelwertdifferenzen (Veränderung der Symptomatik).
<p>Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Operationalisierung a) und c) herangezogen. Die Operationalisierung a) wird verwendet, da die klinische Relevanz berücksichtigt wird und diese Operationalisierung im Gegensatz zu Operationalisierung b) den zeitlichen Verlauf berücksichtigt. Operationalisierung c) wird für den Zusatznutzen berücksichtigt, da die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung einen zusätzlichen Aspekt der Symptomatik aufgreift. Operationalisierung b) war präspezifiziert und wird daher hier berichtet. Operationalisierung d) veranschaulicht die Ausgangswerte der Patienten, berücksichtigt jedoch nicht die klinische Relevanz.</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 in RCT

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3 (Responderanalysen)	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
LUX-Lung 3 (Zeit bis zur Verschlechterung)	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
LUX-Lung 6 (Responderanalysen)	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
LUX-Lung 6 (Zeit bis zur Verschlechterung)	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
Das Verzerrungspotenzial wird nur für Operationalisierungen angegeben, die für die Zusatznutzenbewertung herangezogen werden.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Symptomatik wurde mittels des Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-LC13 jeweils zu Beginn eines Behandlungszyklus sowie alle drei Wochen während der Follow-up-Phase bewertet. Hierbei handelt es sich um ein validiertes, patientenrelevantes und weltweit eingesetztes Instrument, welches eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung aufweist (Aaronson et al., 1993; Osoba et al., 1998; Velikova et al., 2012).

Durch die Analyse der Fragebogendaten, einmal hinsichtlich des Erreichens einer Response und einmal hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung, können sowohl klinisch relevante Verbesserungen als auch Verschlechterungen der Symptomatik abgebildet werden. Beide Analysemethoden sind vom IQWiG im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Crizotinib (Absatz 5b) anerkannt worden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013). Zusätzlich wurden auch die durchschnittlichen Ausgangswerte, die Mittelwerte über die Zeit sowie die sich daraus ergebenden Mittelwertdifferenzen dargestellt, damit die Ausgangssituation der Patienten ersichtlich ist.

Aufgrund des Fehlens einer Verblindung wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie als hoch bewertet. Für die Zeit bis zur Verschlechterung kann zudem von einer Verzerrung zu Ungunsten von Afatinib ausgegangen werden, da nach einer Krankheitsprogression keine weiteren Fragebogendaten erhoben wurden. Dementsprechend wurde eine größere Zahl von Patienten unter Chemotherapie zu diesem Zeitpunkt zensiert und daher die zu erwartende Verschlechterung der Symptomatik nicht mehr erfasst. Somit ist die HR als konservativer Effektschätzer einzustufen.

Die Compliance-Raten für das Ausfüllen der Fragebögen waren während der Behandlungsperiode in allen Studien für alle Fragebögen sehr hoch. Der EORTC QLQ-C30 wurde durchschnittlich von 91,4% der Patienten in der LUX-Lung 3 Studie und von durchschnittlich 93,2% der Patienten in der LUX-Lung 6 Studie ausgefüllt. Für den EORTC QLQ-LC13 liegen die Fragebögen von durchschnittlich 91,5% der Patienten der LUX-Lung 3 Studie und von durchschnittlich 93,4% der LUX-Lung 6 Patienten vor. (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zur Symptomatik, die anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 untersucht wurde, seien einige Bemerkungen vorangestellt. Die in den Fragebögen vom Patienten einzuschätzenden Symptome sind differenziert zu betrachten. Sie umfassen sowohl tumorbedingte als auch therapieassoziierte Symptome. Einzelne Symptome, wie Fatigue, können sowohl tumorbedingt als auch therapieassoziiert sein. Für die Nutzensaussage wurden die Symptome wie folgt unterteilt:

Tumorbedingte Symptome:

Schmerzen, Dyspnoe, Fatigue, Bluthusten, Schlaflosigkeit, Husten

Therapieassoziierte Symptome:

Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Fatigue, Haarausfall, Mundschmerzen, periphere Neuropathie, Schluckbeschwerden

Da Fatigue nicht klar einer Kategorie zuzuordnen ist, wurde das Symptom sowohl als tumorbedingtes als auch als therapieassoziiertes Symptom diskutiert.

Weiterhin wurden die Fragen 1 bis 5 und 10 bis 11 des EORTC QLQ-LC13 zu einer Skala Lungenkrebsymptomatik zusammengefasst und ausgewertet. Dies sind die Fragen nach den

Symptomen Husten, Bluthusten, Dyspnoe in Ruhe, beim Gehen und beim Treppensteigen sowie Schmerzen in der Brust und Schmerzen in Arm und Schulter.

Die Ergebnisse der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 werden in diesem Nutzendossier anhand von Responderanalysen und Analysen der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt. Die Responderanalysen basieren auf patientenindividuellen Schwellenwerten für klinisch relevante Verbesserungen (Osoba et al., 1998). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist somit gleichzeitig als klinisch relevant zu werten. Außerdem werden Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung präsentiert, die auf patientenindividuellen Schwellenwerten für klinisch relevante Verschlechterungen basieren. Auch hier sind somit Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen als klinisch relevant zu werten. Damit auch ersichtlich ist, von welchem Ausgangsniveau aus eine Verbesserung bzw. Verschlechterung erzielt wurde, werden die Ausgangswerte der Patienten für alle Symptomskalen präsentiert.

Die beiden Auswertungen bilden unterschiedliche patientenrelevante Nutzenaspekte ab, die jeweils eine eigenständige Berechtigung haben. Die Responderanalysen zeigen die Verbesserung initial bereits vorhandener Symptome an. Dies ist aus Patientensicht ein primäres Therapieziel. Die Zeit bis zur Verschlechterung beschreibt die Verzögerung des Neuaufretens bzw. der Verschlechterung von Symptomen und ist eher mit dem Aufhalten des Fortschreitens der Krebserkrankung verbunden. Beide Analysemethoden sind vom IQWiG im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Crizotinib (Absatz 5b) anerkannt worden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013).

Die Ergebnisse für die unterschiedlichen Operationalisierungen sind in Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33 (Responderanalyse), Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35 (Sensitivitätsanalyse), Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37 (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) sowie Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39 (Veränderung der Symptomatik) zu finden.

Tabelle 4-32: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt		
		N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	95%-KI ^a	p-Wert ^a
Tumorbedingte Symptome								
Dyspnoe	LUX-Lung 3	218	94 (43,1)	107	31 (29,0)	1,49	[1,07; 2,08]	0,0195
	LUX-Lung 6	225	108 (48,0)	101	34 (33,7)	1,43	[1,05; 1,94]	0,0229
Fatigue	LUX-Lung 3	218	77 (35,3)	107	27 (25,2)	1,40	[0,96; 2,03]	0,0767
	LUX-Lung 6	228	92 (40,4)	101	20 (19,8)	2,04	[1,33; 3,11]	0,0010
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	218	100 (45,9)	106	40 (37,7)	1,22	[0,92; 1,61]	0,1777
	LUX-Lung 6	228	98 (43,0)	100	32 (32,0)	1,34	[0,97; 1,85]	0,0729
Schmerzen	LUX-Lung 3	218	74 (33,9)	107	30 (28,0)	1,21	[0,85; 1,73]	0,2919
	LUX-Lung 6	227	87 (38,3)	101	29 (28,7)	1,33	[0,94; 1,89]	0,1047
Therapieassoziierte Symptome								
Appetitverlust	LUX-Lung 3	218	64 (29,4)	107	27 (25,2)	1,16	[0,79; 1,71]	0,4418
	LUX-Lung 6	227	81 (35,7)	101	16 (15,8)	2,25	[1,39; 3,65]	0,0010
Diarrhö	LUX-Lung 3	218	11 (5,0)	107	16 (15,0)	0,34	[0,16; 0,70]	0,0036
	LUX-Lung 6	225	16 (7,1)	100	7 (7,0)	1,02	[0,43; 2,39]	0,9712
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	218	48 (22,0)	107	9 (8,4)	2,62	[1,34; 5,13]	0,0051
	LUX-Lung 6	226	40 (17,7)	101	12 (11,9)	1,49	[0,82; 2,72]	0,1936
Verstopfung	LUX-Lung 3	218	69 (31,7)	106	25 (23,6)	1,34	[0,90; 1,99]	0,1437
	LUX-Lung 6	227	56 (24,7)	101	11 (10,9)	2,27	[1,24; 4,14]	0,0078

^a Eigene Berechnungen, unstratifizierte Analysen

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben; RR: Relatives Risiko.

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Die Responderanalysen in Tabelle 4-32 beschreiben den Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik. In der LUX-Lung 3 Studie liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed für die Symptome Dyspnoe (RR [95%-KI]: 1,49 [1,07; 2,08]; p=0,0195) und Übelkeit und Erbrechen (RR [95%-KI]: 2,62 [1,34; 5,13]; p=0,0051) vor. Für das Symptom Diarrhö liegt ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed vor (RR [95%-KI]: 0,34 [0,16; 0,70]; p=0,0036).

In der LUX-Lung 6 Studie liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin für die Symptome Appetitverlust (RR [95%-KI]: 2,25 [1,39; 3,65]; p=0,0010), Dyspnoe (RR [95%-KI]: 1,43 [1,05; 1,94]; p=0,0229), Fatigue (RR [95%-KI]: 2,04 [1,33; 3,11]; p=0,0010) sowie Verstopfung (RR [95%-KI]: 2,27 [1,24; 4,14]; p=0,0078) vor. Für keines der Symptome war ein Nachteil beobachtbar.

Tabelle 4-33: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Afinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt		
		N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	95%-KI ^a	P-Wert ^a
Tumorbedingte Symptome								
Dyspnoe	LUX-Lung 3	218	89 (40,8)	107	26 (24,3)	1,68	[1,16; 2,43]	0,0061
	LUX-Lung 6	227	95 (41,9)	101	18 (17,8)	2,35	[1,50; 3,67]	0,0002
Bluthusten	LUX-Lung 3	218	24 (11)	107	11 (10,3)	1,07	[0,55; 2,10]	0,8424
	LUX-Lung 6	226	35 (15,5)	100	15 (15,0)	1,03	[0,59; 1,80]	0,9106
Husten	LUX-Lung 3	218	121 (55,5)	105	38 (36,2)	1,53	[1,16; 2,03]	0,0028
	LUX-Lung 6	228	151 (66,2)	101	43 (42,6)	1,56	[1,22; 1,99]	0,0004
Lungenkrebs-symptome	LUX Lung 3	218	77 (35,3)	107	26 (24,3)	1,45	[0,99; 2,12]	0,0535
	LUX Lung 6	228	106 (46,5)	101	17 (16,8)	2,76	[1,75; 4,36]	<0,0001
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	218	66 (30,3)	107	19 (17,8)	1,70	[1,08; 2,69]	0,0215
	LUX-Lung 6	225	93 (41,3)	101	28 (27,7)	1,49	[1,05; 2,12]	0,0258
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	218	91 (41,7)	107	36 (33,6)	1,24	[0,91; 1,69]	0,1711
	LUX-Lung 6	226	99 (43,8)	100	28 (28,0)	1,56	[1,11; 2,21]	0,0115
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	207	66 (31,9)	98	30 (30,6)	1,04	[0,73; 1,49]	0,8239
	LUX-Lung 6	215	76 (35,3)	94	22 (23,4)	1,51	[1,00; 2,27]	0,0476
Therapieassoziierte Symptome								
Haarausfall	LUX-Lung 3	218	20 (9,2)	107	6 (5,6)	1,64	[0,68; 3,95]	0,2742
	LUX-Lung 6	227	33 (14,5)	100	3 (3,0)	4,85	[1,52; 15,43]	0,0076
Mundschmerzen	LUX-Lung 3	216	16 (7,4)	106	9 (8,5)	0,87	[0,40; 1,91]	0,7326
	LUX-Lung 6	227	20 (8,8)	100	6 (6,0)	1,47	[0,61; 3,55]	0,3930
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	218	22 (10,1)	107	9 (8,4)	1,20	[0,57; 2,52]	0,6296
	LUX-Lung 6	228	27 (11,8)	101	14 (13,9)	0,85	[0,47; 1,56]	0,6079
Schluckbeschwerden	LUX-Lung 3	218	17 (7,8)	107	12 (11,2)	0,70	[0,34; 1,40]	0,3102
	LUX-Lung 6	227	17 (7,5)	101	3 (3,0)	2,52	[0,76; 8,41]	0,1325
^a Eigene Berechnungen, unstratifizierte Analysen. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben; RR: Relatives Risiko. p-Wert <0,05 fett geschrieben								

Die Ergebnisse der LUX-Lung 3 sowie der LUX-Lung 6 Studie sind für die Verbesserung der anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens erfasste Symptomatik konsistent (Tabelle 4-33).

In der LUX-Lung 3 Studie zeigte sich für die folgenden tumorbedingten Symptome eine statistisch signifikante Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed: Dyspnoe (RR [95%-KI]: 1,68 [1,16; 2,43]; $p=0,0061$), Husten (RR [95%-KI]: 1,53 [1,16; 2,03]; $p=0,0028$) sowie Schmerzen in Arm und Schulter (RR [95%-KI]: 1,70 [1,08; 2,69]; $p=0,0215$). Das RR ist für diese Symptome signifikant und bestätigt die stärkere Linderung von tumorbedingten Symptomen im Afatinib-Arm. Die Lungenkrebs Symptome liegen an der Grenze zur statistischen Signifikanz und weisen somit ebenfalls auf eine stärkere Linderung der Symptomatik im Afatinib-Arm hin (RR [95%-KI]: 1,45 [0,99; 2,12]; $p=0,0535$). Bezüglich der therapieassoziierten Symptome zeigten sich in der LUX-Lung 3 Studie keine signifikanten Unterschiede in der Beurteilung der Patienten beider Arme.

Die LUX-Lung 6 Studie bestätigte die Ergebnisse der LUX-Lung 3 Studie. Die Verbesserung der Symptome Dyspnoe (RR [95%-KI]: 2,35 [1,50; 3,67]; $p=0,0002$), Husten (RR [95%-KI]: 1,56 [1,22; 1,99]; $p=0,0004$) sowie Schmerzen in Arm und Schulter (RR [95%-KI]: 1,49 [1,05; 2,12]; $p=0,0258$) wird auch in der LUX-Lung 6 Studie von den Afatinib-Patienten signifikant besser bewertet. Zusätzlich zeigte sich auch für Lungenkrebs Symptome (RR [95%-KI]: 2,76 [1,75; 4,36]; $p<0,0001$), Schmerzen in der Brust (RR [95%-KI]: 1,56 [1,11; 2,21]; $p=0,0115$) sowie andere Schmerzen (RR [95%-KI]: 1,51 [1,00; 2,27]; $p=0,0476$) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib. Bei den therapieassoziierten Symptomen verbesserte sich der Haarausfall bei mehr Afatinib-Patienten. Das RR [95%-KI] von 4,85 [1,52; 15,43]; $p=0,0076$ gegenüber Cisplatin+Gemcitabin zeigte in der LUX-Lung 6 Studie einen deutlichen Vorteil für Afatinib.

Bezüglich Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, peripherer Neuropathie und Bluthusten konnte in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Um die Robustheit der oben berichteten Ergebnisse der Responderanalysen zu beurteilen, wurde als Sensitivitätsanalyse auch der Anteil an Patienten ermittelt, die eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte in einer Dimension des EORTC QLQ-C30 bzw. des EORTC QLQ-LC13 zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Studie erreicht haben. In den folgenden Tabellen (Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35) werden die Ergebnisse dieser präspezifizierten Analyse zusammengefasst.

Tabelle 4-34: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	95%-KI ^a	p-Wert ^a
Tumorbedingte Symptome								
Dyspnoe	LUX-Lung 3	218	125 (57,3)	107	39 (36,4)	1,57	[1,19; 2,07]	0,0012
	LUX-Lung 6	225	131 (58,2)	101	42 (41,6)	1,40	[1,08; 1,81]	0,0101
Fatigue	LUX-Lung 3	218	157 (72,0)	107	61 (57,0)	1,26	[1,05; 1,52]	0,0129
	LUX-Lung 6	228	176 (77,2)	101	53 (52,5)	1,47	[1,21; 1,79]	0,0001
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	218	124 (56,9)	106	51 (48,1)	1,18	[0,94; 1,49]	0,1519
	LUX-Lung 6	228	120 (52,6)	100	38 (38,0)	1,39	[1,05; 1,83]	0,0221
Schmerzen	LUX-Lung 3	218	129 (59,2)	107	51 (47,7)	1,24	[0,99; 1,56]	0,0619
	LUX-Lung 6	227	146 (64,3)	101	47 (46,5)	1,38	[1,10; 1,74]	0,0059
Therapieassoziierte Symptome								
Appetitverlust	LUX-Lung 3	218	83 (38,1)	107	39 (36,4)	1,04	[0,77; 1,41]	0,7772
	LUX-Lung 6	227	95 (41,9)	101	27 (26,7)	1,57	[1,10; 2,24]	0,0140
Diarrhö	LUX-Lung 3	218	33 (15,1)	107	19 (17,8)	0,85	[0,51; 1,43]	0,5435
	LUX-Lung 6	225	27 (12,0)	100	7 (7,0)	1,71	[0,77; 3,80]	0,1851
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	218	60 (27,5)	107	16 (15,0)	1,84	[1,12; 3,04]	0,0169
	LUX-Lung 6	226	55 (24,3)	101	15 (14,9)	1,64	[0,97; 2,76]	0,0629
Verstopfung	LUX-Lung 3	218	75 (34,4)	106	34 (32,1)	1,07	[0,77; 1,50]	0,6793
	LUX-Lung 6	227	58 (25,6)	101	16 (15,8)	1,61	[0,98; 2,66]	0,0617
^a Eigene Berechnungen, unstratifizierte Analysen KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten, die während des Studienverlaufs eine Verbesserung des Scores um 10 Punkte erreicht haben; RR: Relatives Risiko. p-Wert <0,05 fett geschrieben								

Die Ergebnisse der Responderanalysen für die Symptome des EORTC QLQ-C30 werden durch die Sensitivitätsanalyse in Tabelle 4-34 weitgehend bestätigt. Insgesamt erreichten in beiden Behandlungsgruppen definitionsgemäß mehr Patienten eine Verbesserung um 10 Punkte zu einem beliebigen Zeitpunkt im Verlauf der Studie als im Durchschnitt. Die Aussagen zu Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust wurden in der Sensitivitätsanalyse exakt bestätigt. Verstopfung und Diarrhö betreffend konnte kein Unterschied gezeigt werden. Jedoch verbesserte sich die Fatigue auch für Patienten unter Afatinib-Behandlung in der LUX-Lung 3 Studie signifikant gegenüber der Chemotherapie (RR [95%-KI]: 1,26 [1,05; 1,52]; p=0,0129). In der LUX-Lung 6 Studie zeigten sich bei dieser Analyseverfahren auch signifikante Vorteile für Afatinib hinsichtlich Schmerzen

(RR [95%-KI]: 1,38 [1,10; 1,74]; p=0,0059) sowie Schlaflosigkeit (RR [95%-KI]: 1,39 [1,05; 1,83]; p=0,0221).

Tabelle 4-35: Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	95%-KI ^a	p-Wert ^a
Tumorbedingte Symptome								
Dyspnoe	LUX-Lung 3	218	140 (64,2)	107	53 (49,5)	1,30	[1,05; 1,61]	0,0181
	LUX-Lung 6	227	161 (70,9)	101	48 (47,5)	1,49	[1,20; 1,86]	0,0004
Bluthusten	LUX-Lung 3	218	24 (11,0)	107	11 (10,3)	1,07	[0,55; 2,10]	0,8424
	LUX-Lung 6	226	35 (15,5)	100	15 (15,0)	1,03	[0,59; 1,80]	0,9106
Husten	LUX-Lung 3	218	145 (66,5)	105	63 (60,0)	1,11	[0,92; 1,33]	0,2680
	LUX-Lung 6	228	173 (75,9)	101	56 (55,4)	1,37	[1,13; 1,65]	0,0012
Lungenkrebs- symptome	LUX Lung 3	218	112 (51,4)	107	38 (35,5)	1,45	[1,09; 1,93]	0,0114
	LUX Lung 6	228	147 (64,5)	101	33 (32,7)	1,97	[1,47; 2,65]	<0,0001
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	218	89 (40,8)	107	28 (26,2)	1,56	[1,09; 2,23]	0,0144
	LUX-Lung 6	225	107 (47,6)	101	39 (38,6)	1,23	[0,93; 1,63]	0,1471
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	218	111 (50,9)	107	40 (37,4)	1,36	[1,03; 1,80]	0,0292
	LUX-Lung 6	226	113 (50,0)	100	36 (36,0)	1,39	[1,04; 1,86]	0,0275
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	207	86 (41,5)	98	33 (33,7)	1,23	[0,89; 1,70]	0,2002
	LUX-Lung 6	215	93 (43,3)	94	31 (33,0)	1,31	[0,95; 1,82]	0,1033
Therapieassoziierte Symptome								
Haarausfall	LUX-Lung 3	218	22 (10,1)	107	10 (9,3)	1,08	[0,53; 2,20]	0,8323
	LUX-Lung 6	227	43 (18,9)	100	10 (10,0)	1,89	[0,99; 3,62]	0,0528
Mund- schmerzen	LUX-Lung 3	216	28 (13,0)	106	10 (9,4)	1,37	[0,69; 2,72]	0,3622
	LUX-Lung 6	227	31 (13,7)	100	8 (8,0)	1,71	[0,81; 3,58]	0,1571
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	218	45 (20,6)	107	17 (15,9)	1,30	[0,78; 2,16]	0,3123
	LUX-Lung 6	228	37 (16,2)	101	16 (15,8)	1,02	[0,60; 1,75]	0,9300
Schluck- beschwerden	LUX-Lung 3	218	26 (11,9)	107	12 (11,2)	1,06	[0,56; 2,02]	0,8514
	LUX-Lung 6	227	24 (10,6)	101	6 (5,9)	1,78	[0,75; 4,22]	0,1906
^a Eigene Berechnungen, unstratifizierte Analysen. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten, die während des Studienverlaufs eine Verbesserung des Scores um 10 Punkte erreicht haben; RR: Relatives Risiko. p-Wert <0,05 fett geschrieben								

Die in Tabelle 4-35 dargestellte präspezifizierte Responderanalyse des EORTC QLQ-LC13 bestätigt grundsätzlich die Ergebnisse der Responderanalyse. Hinsichtlich Dyspnoe, Haarausfall und Lungenkrebsymptomen werden die Aussagen exakt bestätigt. Eine Verbesserung der Schmerzen in der Brust wurde in dieser Analyse bei einem statistisch signifikant größeren Anteil an Afatinib-Patienten der LUX-Lung 3 Studie angegeben (RR [95%-KI]: 1,36 [1,03; 1,80]; $p=0,0292$). Hingegen konnte bezüglich Schmerzen in Arm und Schulter sowie anderer Schmerzen in der LUX-Lung 6 Studie kein Unterschied festgestellt werden. Hinsichtlich des Symptoms Husten wurde in der LUX-Lung 6 Studie ebenfalls das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Afatinib bestätigt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-36: Ergebnisse zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie):

Symptom	Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
Tumorbedingte Symptome										
Dyspnoe	LUX-Lung 3	230	83 (36,1)	n. b.	115	55 (47,8)	5,2	0,48	[0,33; 0,68]	<0,0001
	LUX-Lung 6	242	93 (38,4)	18,6	122	51 (41,8)	5,3	0,43	[0,30; 0,62]	<0,0001
Fatigue	LUX-Lung 3	230	146 (63,5)	3,0	115	80 (69,6)	1,7	0,69	[0,52; 0,92]	0,0094
	LUX-Lung 6	242	134 (55,4)	5,6	122	76 (62,3)	1,4	0,53	[0,40; 0,71]	<0,0001
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	230	114 (49,6)	9,7	115	45 (39,1)	20,5	1,00	[0,70; 1,43]	0,9931
	LUX-Lung 6	242	99 (40,9)	19,2	122	50 (41,0)	5,2	0,46	[0,32; 0,66]	<0,0001
Schmerzen	LUX-Lung 3	230	144 (62,6)	4,2	115	72 (62,6)	3,1	0,82	[0,62; 1,10]	0,1913
	LUX-Lung 6	242	140 (57,9)	6,4	122	61 (50,0)	3,4	0,70	[0,51; 0,96]	0,0265
Therapieassoziierte Symptome										
Appetitverlust	LUX-Lung 3	230	136 (59,1)	3,8	115	69 (60,0)	2,8	0,84	[0,62; 1,13]	0,2410
	LUX-Lung 6	242	125 (51,7)	9,7	122	75 (61,5)	1,7	0,44	[0,32; 0,59]	<0,0001
Diarrhö	LUX-Lung 3	230	208 (90,4)	0,8	115	30 (26,1)	13,7	7,74	[5,15; 11,63]	<0,0001
	LUX-Lung 6	242	209 (86,4)	0,8	122	33 (27,0)	10,6	5,57	[3,83; 8,11]	<0,0001
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	230	123 (53,5)	7,4	115	74 (64,3)	2,1	0,55	[0,40; 0,74]	<0,0001
	LUX-Lung 6	242	121 (50,0)	11,2	122	83 (68,0)	1,5	0,25	[0,19; 0,35]	<0,0001
Verstopfung	LUX-Lung 3	230	102 (44,3)	14,1	115	48 (41,7)	7,6	0,73	[0,51; 1,04]	0,0773
	LUX-Lung 6	242	88 (36,4)	n.b.	122	53 (43,4)	3,9	0,37	[0,26; 0,54]	<0,0001
HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit einer Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte; n. b.: nicht berechenbar; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test.										
p-Wert <0,05 fett geschrieben										

In Tabelle 4-36 wird die Zeit bis zur Verschlechterung der anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfassten Symptome dargestellt.

In der LUX-Lung 3 Studie konnten für Afatinib signifikant längere Zeiten bis zur Verschlechterung der Symptome Fatigue (HR [95%-KI]: 0,69 [0,52; 0,92]; $p=0,0094$), Übelkeit und Erbrechen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,40; 0,74]; $p<0,0001$) sowie Dyspnoe (HR [95%-KI]: 0,48 [0,33; 0,68]; $p<0,0001$) nachgewiesen werden. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war zugunsten von Afatinib für die Symptome Fatigue um 1,3 Monate und für Übelkeit und Erbrechen 5,3 Monate länger im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed.

In der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich mit Ausnahme des Symptoms Diarrhö für alle Symptome des EORTC QLQ-C30 eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik. Der Effektschätzer, die HR, weist auf signifikante Vorteile von Afatinib bezüglich der tumorbedingten und therapieassoziierten Symptomatik hin.

Die Ergebnisse für das Symptom Diarrhö zeigten hingegen in der LUX-Lung 3 (HR [95%-KI]: 7,74 [5,15; 11,63]; $p<0,0001$) und der LUX-Lung 6 Studie (HR [95%-KI]: 5,57 [3,83; 8,11]; $p<0,0001$) einen statistisch signifikanten Effekt zu Ungunsten von Afatinib gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Diarrhö betrug 12,9 Monate zugunsten von Cisplatin+Pemetrexed und 9,8 Monate zugunsten von Cisplatin+Gemcitabin.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Ergebnisse zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Afininib			Chemo- therapie			Behandlungseffekt Afininib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
Tumorbedingte Symptome										
Dyspnoe	LUX-Lung 3	230	118 (51,3)	10,3	115	67 (58,3)	2,9	0,68	[0,50; 0,93]	0,0145
	LUX-Lung 6	242	135 (55,8)	7,7	122	69 (56,6)	1,7	0,54	[0,40; 0,73]	<0,0001
Bluthusten	LUX-Lung 3	230	45 (19,6)	n. b.	115	11 (9,6)	n. b.	1,75	[0,89; 3,43]	0,1008
	LUX-Lung 6	242	65 (26,9)	n. b.	122	15 (12,3)	n. b.	1,12	[0,62; 2,00]	0,7087
Husten	LUX-Lung 3	230	78 (33,9)	n. b.	115	44 (38,3)	8,0	0,60	[0,41; 0,87]	0,0072
	LUX-Lung 6	242	77 (31,8)	n. b.	122	39 (32,0)	10,3	0,45	[0,30; 0,69]	0,0001
Lungenkrebs- symptome	LUX Lung 3	230	67 (29,1)	n.b.	115	38 (33,0)	n.b.	0,62	[0,41; 0,94]	0,0226
	LUX Lung 6	242	64 (26,4)	n.b.	122	46 (37,7)	5,8	0,24	[0,15; 0,37]	<0,0001
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	230	109 (47,4)	10,4	115	43 (37,4)	n. b.	0,94	[0,65; 1,34]	0,7209
	LUX-Lung 6	242	102 (42,1)	15,2	122	47 (38,5)	4,4	0,55	[0,38; 0,79]	0,0011
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	230	79 (34,3)	n. b.	115	45 (39,1)	8,3	0,65	[0,44; 0,94]	0,0226
	LUX-Lung 6	242	93 (38,4)	20,7	122	45 (36,9)	5,3	0,52	[0,35; 0,75]	0,0005
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	230	129 (56,1)	4,9	115	49 (42,6)	6,2	1,09	[0,78; 1,52]	0,6211
	LUX-Lung 6	242	112 (46,3)	11,1	122	41 (33,6)	6,1	0,83	[0,57; 1,20]	0,3155
Therapieassoziierte Symptome										
Haarausfall	LUX-Lung 3	230	154 (67)	3,5	115	77 (67)	1,7	0,61	[0,46; 0,81]	0,0005
	LUX-Lung 6	242	137 (56,6)	5,5	122	87 (71,3)	1,0	0,27	[0,20; 0,37]	<0,0001
Mundschmerzen	LUX-Lung 3	230	194 (84,3)	0,8	115	68 (59,1)	2,9	2,47	[1,86; 3,28]	<0,0001
	LUX-Lung 6	242	189 (78,1)	0,8	122	43 (35,2)	4,7	2,63	[1,88; 3,68]	<0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	230	155 (67,4)	2,9	115	64 (55,7)	5,1	1,24	[0,92; 1,67]	0,1556
	LUX-Lung 6	242	173 (71,5)	2,2	122	49 (40,2)	5,6	1,55	[1,12; 2,13]	0,0071
Schluckbeschwerden	LUX-Lung 3	230	142 (61,7)	2,8	115	43 (37,4)	10,4	1,85	[1,31; 2,61]	0,0004
	LUX-Lung 6	242	130 (53,7)	6,3	122	33 (27,0)	n. b.	1,56	[1,06; 2,30]	0,0233

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit einer Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte; n. b.: nicht berechenbar, p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

In Tabelle 4-37 wird die Zeit bis zur Verschlechterung der anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erfassten Symptomatik ausgewiesen.

In der LUX-Lung 3 Studie verlängerte sich die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe (HR [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,93]; $p=0,0145$), des Hustens (HR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,87]; $p=0,0072$), der Lungenkrebs Symptome (HR [95%-KI]: 0,62 [0,41; 0,94]; $p=0,0226$), der Schmerzen in der Brust (HR [95%-KI]: 0,65 [0,44; 0,94]; $p=0,0226$) sowie des Haarausfalls (HR [95%-KI]: 0,61 [0,46; 0,81]; $p=0,0005$) signifikant unter der Afatinib-Behandlung. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war zugunsten von Afatinib für die Symptome Dyspnoe um 7,4 Monate und für Haarausfall um 1,8 Monate länger im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed. Dahingegen zeigte sich unter Afatinib eine signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Verschlechterung von Mundschmerzen (HR [95%-KI]: 2,47 [1,86; 3,28]; $p<0,0001$) und Schluckbeschwerden (HR [95%-KI]: 1,85 [1,31; 2,61]; $p=0,0004$). Die Differenz der medianen Zeit bis zur Verschlechterung betrug zugunsten von Cisplatin+Pemetrexed 2,1 Monate für das Symptom Mundschmerzen und 7,6 Monate für das Symptom Schluckbeschwerden.

Die LUX-Lung 6 Studie bestätigt die Ergebnisse der LUX-Lung 3 Studie, da sich auch in dieser Studie die Zeit bis zur Verschlechterung für die Symptome Dyspnoe, Husten, Lungenkrebs Symptome, Schmerzen in der Brust sowie Haarausfall signifikant verlängerte. Meist zeigt die HR einen, im Vergleich zur LUX-Lung 3 Studie, noch größeren Vorteil zugunsten von Afatinib an. Darüberhinaus konnte eine Verschlechterung der Schmerzen in Arm und Schulter (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,79]; $p=0,0011$) in der LUX-Lung 6 Studie unter Afatinib-Therapie signifikant länger vermieden werden. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen in Arm und Schulter konnte unter Afatinib-Therapie gegenüber Cisplatin+Gemcitabin um 10,8 Monate verlängert werden. Die signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Verschlechterung von Mundschmerzen und Schluckbeschwerden in der LUX-Lung 3 Studie bestätigte sich durch die Ergebnisse der LUX-Lung 6 Studie. Signifikant verkürzt war in der LUX-Lung 6 Studie zudem die Zeit bis zur Verschlechterung der peripheren Neuropathie (HR [95%-KI]: 1,55 [1,12; 2,13]; $p=0,0071$). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der peripheren Neuropathie war für Cisplatin+Gemcitabin um 3,4 Monate länger.

Hinsichtlich anderer Schmerzen und Bluthusten konnte in keiner der beiden Studien ein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 4-38: Ergebnisse zur Veränderung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a		Mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit ^b		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie MWD (SE) [95%-KI]
			N	MW (SD)	N	MW (SE)	
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	Afatinib	224	27,1 (23,8)	227	17,0 (1,1)	-9,9 (1,5) [-12,8; -6,9]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	25,5 (29,1)	112	26,9 (1,4)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	229	25,9 (23,1)	239	14,5 (0,9)	-7,3 (1,3) [-9,9; -4,7]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	22,9 (23,0)	114	21,8 (1,3)	
Fatigue	LUX-Lung 3	Afatinib	224	30,8 (20,2)	227	25,8 (0,9)	-7,2 (1,4) [-9,9; -4,5]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	32,9 (25,7)	112	33,1 (1,3)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	31,4 (19,4)	240	23,2 (0,9)	-10,9 (1,3) [-13,5; -8,3]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	28,8 (20,5)	114	34,1 (1,3)	
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	Afatinib	224	29,3 (27,9)	227	17,8 (1,1)	-2,9 (1,5) [-5,9; 0,2]
		Cisplatin+Pemetrexed	110	30,0 (31,6)	112	20,6 (1,4)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	23,6 (23,8)	240	13,2 (0,9)	-7,2 (1,4) [-9,9; -4,5]
		Cisplatin+Gemcitabin	108	21,9 (22,9)	114	20,4 (1,3)	
Schmerzen	LUX-Lung 3	Afatinib	224	25,5 (23,5)	227	20,7 (1,0)	0,8 (1,5) [-2,1; 3,6]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	23,6 (25,6)	112	19,9 (1,3)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Symptom	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a		Mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit ^b		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie MWD (SE) [95%-KI]
			N	MW (SD)	N	MW (SE)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	24,4 (21,8)	240	16,4 (0,9)	-5,9 (1,3)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	22,8 (23,1)	114	22,7 (1,3)	[-8,5; -3,3]
Therapieassoziierte Symptome							
Appetitverlust	LUX-Lung 3	Afatinib	224	21,6 (28,0)	227	17,2 (1,1)	-5,87 (1,6)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	23,7 (29,6)	112	23,0 (1,5)	[-8,9; -2,8]
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	19,3 (23,9)	240	12,7 (0,9)	-13,1 (1,5)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	18,3 (24,6)	114	25,7 (1,4)	[-15,9; -10,7]
Diarrhö	LUX-Lung 3	Afatinib	224	6,8 (14,6)	227	27,4 (0,7)	23,2 (1,3)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	7,8 (16,8)	112	4,3 (1,1)	[20,7; 25,7]
	LUX-Lung 6	Afatinib	230	5,8 (14,1)	240	24,5 (0,7)	19,6 (1,3)
		Cisplatin+Gemcitabin	108	3,1 (9,7)	114	4,8 (1,2)	[17,0; 22,3]
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	Afatinib	224	8,5 (17,1)	227	5,1 (0,5)	-5,1 (0,8)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	6,2 (16,5)	112	10,2 (0,8)	[-6,7; -3,5]
	LUX-Lung 6	Afatinib	231	6,9 (13,9)	240	3,9 (0,6)	-11,4 (1,1)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	8,7 (17,5)	114	15,3 (1,0)	[-13,5; -9,2]
Verstopfung	LUX-Lung 3	Afatinib	224	16,2 (25,3)	227	6,3 (0,7)	-6,9 (1,1)
		Cisplatin+Pemetrexed	110	13,3 (19,3)	112	13,1 (1,0)	[-9,1; -4,6]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Symptom	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a		Mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit ^b		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie MWD (SE) [95%-KI]
			N	MW (SD)	N	MW (SE)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	10,2 (19,0)	240	5,0 (0,7)	-6,7 (1,1)
		Cisplatin+Pemetrexed	109	9,5 (19,3)	114	11,7 (1,0)	[-8,9; -4,5]

^a höhere Werte bedeuten eine schlimmere Symptomatik

^b Schätzer aus longitudinalem Modell adjustiert für EGFR-Mutationsstatus und Rasse (nur LUX-Lung 3); Mittelwert bis zur medianen Follow-up-Zeit

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die in Tabelle 4-38 dargestellte Veränderung der im EORTC QLQ-C30 erfassten Symptomatik zeigt die Ausgangssituation der Patienten vor Behandlungsbeginn, die mittleren Werte bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die entsprechenden Mittelwertsdifferenzen. Für die Nutzenbewertung wurden jedoch die Responderanalysen herangezogen, da mit der Verbesserung um im Mittel 10 Punkte auch die klinische Relevanz auf patientenindividueller Ebene berücksichtigt wird.

Tabelle 4-39: Ergebnisse zur Veränderung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a		Mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit ^b		Behandlungseffekt ^b Afatinib vs. Chemotherapie MWD (SE) [95%-KI]
			N	MW (SD)	N	MW (SE)	
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	Afatinib	224	22,1 (19,2)	227	17,2 (0,9)	-5,8 (1,2) [-8,1; -3,4]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	24,9 (24,1)	112	22,9 (1,2)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	25,3 (19,0)	240	16,7 (0,8)	-9,9 (1,1) [-12,1; -7,7]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	24,0 (20,6)	114	26,6 (1,1)	
Bluthusten	LUX-Lung 3	Afatinib	224	4,2 (12,3)	227	2,0 (0,3)	0,6 (0,5) [-0,4; 1,5]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	4,8 (16,7)	112	1,4 (0,4)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	231	5,5 (12,8)	240	2,4 (0,4)	0,1 (0,6) [-1,08; 1,30]
		Cisplatin+Gemcitabin	108	6,2 (13,8)	114	2,3 (0,6)	
Husten	LUX-Lung 3	Afatinib	224	35,6 (25,6)	227	19,5 (0,9)	-5,7 (1,4) [-8,5; -3,0]
		Cisplatin+Pemetrexed	109	32,7 (24,8)	112	25,2 (1,3)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	37,3 (23,8)	240	14,7 (0,8)	-6,3 (1,4) [-9,1; -3,6]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	29,4 (25,9)	114	21,1 (1,3)	
Lungenkrebs-symptome	LUX-Lung 3	Afatinib	224	21,0 (14,0)	227	13,9 (0,6)	-4,0 (0,8) [-5,6; -2,4]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	20,5 (15,0)	112	17,9 (0,8)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	23,2 (13,5)	240	13,2 (0,5)	-7,4 (0,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Symptom	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a		Mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit ^b		Behandlungseffekt ^b Afatinib vs. Chemotherapie MWD (SE) [95%-KI] [-9,1; -5,8]
			N	MW (SD)	N	MW (SE)	
		Cisplatin+Gemcitabin	109	20,8 (13,7)	114	20,6 (0,8)	
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	Afatinib	224	18,9 (24,3)	227	12,3 (0,9)	-0,9 (1,4) [-3,6; 1,8]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	12,3 (19,6)	112	13,2 (1,3)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	230	21,7 (25,7)	240	11,8 (0,9)	-7,1 (1,4) [-9,8; -4,3]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	16,8 (21,6)	114	18,9 (1,3)	
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	Afatinib	224	22,3 (23,6)	227	11,5 (0,9)	-1,7 (1,3) [-4,2; 0,8]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	19,2 (24,0)	112	13,2 (1,2)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	231	22,1 (22,2)	240	13,2 (0,9)	-7,2 (1,4) [-9,9; -4,5]
		Cisplatin+Gemcitabin	108	21,3 (22,5)	114	20,4 (1,3)	
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	Afatinib	213	21,6 (26,4)	227	19,1 (1,1)	1,8 (1,7) [-1,5; 5,1]
		Cisplatin+Pemetrexed	101	18,8 (26,0)	111	17,3 (1,5)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	220	19,2 (22,9)	240	14,0 (0,9)	-3,6 (1,5) [-6,5; -0,6]
		Cisplatin+Gemcitabin	103	17,8 (21,3)	114	17,6 (1,4)	
Therapieassoziierte Symptome							
Haarausfall	LUX-Lung 3	Afatinib	224	7,1 (20,7)	227	16,1 (1,0)	-1,7 (1,5) [-4,5; 1,2]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	5,1 (16,3)	112	17,7 (1,4)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	9,2 (19,7)	240	13,2 (1,0)	-18,9 (1,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Symptom	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a		Mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit ^b		Behandlungseffekt ^b Afatinib vs. Chemotherapie MWD (SE) [95%-KI] [-21,9; -15,8]
			N	MW (SD)	N	MW (SE)	
		Cisplatin+Gemcitabin	108	6,2 (15,9)	114	32,0 (1,5)	
Mundschmerzen	LUX-Lung 3	Afatinib	222	6,8 (15,5)	227	22,0 (0,9)	12,5 (1,4) [9,8; 15,2]
		Cisplatin+Pemetrexed	110	4,8 (14,2)	112	9,5 (1,2)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	231	6,6 (16,9)	239	19,7 (0,9)	13,3 (1,4) [10,4; 16,1]
		Cisplatin+Gemcitabin	108	4,0 (13,5)	114	6,4 (1,3)	
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	Afatinib	224	8,8 (6,0)	227	17,0 (1,0)	0,9 (1,6) [-2,2; 4,0]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	8,7 (0,0)	112	16,1 (1,4)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	6,3 (14,5)	240	15,3 (0,8)	3,4 (1,4) [0,6; 6,2]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	7,3 (15,3)	114	11,96 (1,3)	
Schluck-beschwerden	LUX-Lung 3	Afatinib	224	5,5 (14,3)	227	9,6 (0,7)	3,1 (1,1) [1,0; 5,2]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	6,3 (17,7)	112	6,5 (1,0)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	4,6 (13,8)	240	7,2 (0,6)	2,1 (1,0) [0,2; 4,1]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	3,4 (11,1)	114	5,1 (0,9)	

^a höhere Werte bedeuten eine schlimmere Symptomatik
^b Schätzer aus longitudinalem Modell adjustiert für EGFR-Mutationsstatus und Rasse (nur LUX-Lung 3); Mittelwert bis zur medianen Follow-up-Zeit
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die in Tabelle 4-39 dargestellte Veränderung der im EORTC QLQ-LC13 Fragebogen erfassten Symptomatik veranschaulicht die Ausgangssituation der Patienten vor Behandlungsbeginn. Zusätzlich wird der mittlere Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die Mittelwertdifferenz zu den Ausgangswerten angegeben. Für die Nutzenbewertung wurden die Responderanalysen herangezogen, da mit der Verbesserung um im Mittel 10 Punkte auch die klinische Relevanz auf patientenindividueller Ebene berücksichtigt wird.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aus den unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1 aufgeführten Gründen wurde für die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	<p>a) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Anteil an Patienten, die eine durchschnittliche Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben (Responderanalyse).</p> <p>b) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Anteil an Patienten, die irgendwann eine Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte erreicht haben (präspezifizierte Responderanalyse).</p> <p>c) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte.</p> <p>d) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Ausgangswerte, mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die Mittelwertdifferenzen (Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität).</p> <p>e) Für die aggregierte Lebensqualitätsskala EQ-5D UK Utility (fünf Dimensionen: Mobilität, Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) sowie für die aggregierte Lebensqualitätsskala EQ-VAS: Mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die Mittelwertdifferenzen..</p> <p>f) Für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 sowie für die Skala Lungenkrebsymptome: Ausgangswerte, mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die Mittelwertdifferenzen (Veränderung der Symptomatik).</p>
LUX-Lung 6	<p>a) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Anteil an Patienten, die eine durchschnittliche Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben (Responderanalyse).</p> <p>b) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Anteil an Patienten, die irgendwann eine Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte erreicht haben (präspezifizierte Responderanalyse).</p> <p>c) Jeweils für die Skalen Globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte.</p> <p>d) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitszustand, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Ausgangswerte, mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die Mittelwertdifferenzen (Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität).</p> <p>e) Für die aggregierte Lebensqualitätsskala EQ-5D UK Utility (fünf Dimensionen: Mobilität, Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) sowie für die aggregierte Lebensqualitätsskala EQ-VAS: Mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die Mittelwertdifferenzen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT

Studie (Operationalisierung)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3 (Responderanalysen)	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
LUX-Lung 3 (Zeit bis zur Verschlechterung)	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
LUX-Lung 3 (EQ-5D Analysen)	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
LUX-Lung 6 (Responderanalysen)	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
LUX-Lung 6 (Zeit bis zur Verschlechterung)	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
LUX-Lung 6 (EQ-5D Analysen)	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D jeweils zu Beginn eines Behandlungszyklus sowie alle drei Wochen während der Follow-up-Phase bewertet. Hierbei handelt es sich um validierte, patientenrelevante und weltweit eingesetzte Instrumente zur Bewertung der HRQoL, welche eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung aufweisen (Aaronson et al., 1993; Osoba et al., 1998; Velikova et al., 2012).

Die Compliance-Raten über die Behandlungszeit für den EORTC QLQ-C30 betragen durchschnittlich 91,4% in der LUX-Lung 3 Studie und durchschnittlich 93,2% in der LUX-Lung 6 Studie. Für EQ-5D liegen die Fragebögen von durchschnittlich 91,4% der Patienten der LUX-Lung 3 Studie und von durchschnittlich 93,4% der LUX-Lung 6 Patienten vor.

(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h)

Die Auswertung erfolgte analog zu den Symptomskalen. Um ein verzerrtes Antwortverhalten der Patienten zu minimieren, wurde der Fragebogen vor dem Arztbesuch ausgefüllt. Dennoch ist auch hier bei der LUX-Lung 3 sowie der LUX-Lung 6 Studie aufgrund der unverblindeten Erhebung von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Bei den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores ist wie bei den Symptomskalen durch informative Zensierungen davon auszugehen, dass die Ergebnisse zum Nachteil von Afatinib verzerrt sind, d. h., es handelt sich beim HR um einen konservativen Schätzer.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für die unterschiedlichen Operationalisierungen für die HRQoL sind in Tabelle 4-42 (Responderanalysen HRQoL), Tabelle 4-43 (präspezifizierte Responderanalyse HRQoL, Sensitivitätsanalyse), Tabelle 4-44 (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität), Tabelle 4-45 (Veränderung der HRQoL) und in Tabelle 4-46 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Fragebogens) zu finden.

Tabelle 4-42: Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	N	n (%)	RR ^a	95%-KI ^a	p-Wert ^a
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	218	57 (26,1)	107	22 (20,6)	1,27	[0,82; 1,96]	0,2779
	LUX-Lung 6	228	80 (35,1)	101	19 (18,8)	1,87	[1,20; 2,90]	0,0057
Emotionale Funktion	LUX-Lung 3	218	77 (35,3)	107	35 (32,7)	1,08	[0,78; 1,50]	0,6441
	LUX-Lung 6	228	67 (29,4)	101	23 (22,8)	1,29	[0,85; 1,95]	0,2248
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	218	38 (17,4)	107	17 (15,9)	1,10	[0,65; 1,85]	0,7283
	LUX-Lung 6	228	56 (24,6)	101	21 (20,8)	1,18	[0,76; 1,84]	0,4615
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	218	53 (24,3)	107	12 (11,2)	2,17	[1,21; 3,88]	0,0092
	LUX-Lung 6	227	64 (28,2)	101	16 (15,8)	1,78	[1,08; 2,92]	0,0225
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	218	65 (29,8)	107	28 (26,2)	1,14	[0,78; 1,66]	0,4984
	LUX-Lung 6	228	70 (30,7)	101	19 (18,8)	1,63	[1,04; 2,56]	0,0327
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	217	62 (28,6)	107	30 (28,0)	1,02	[0,70; 1,47]	0,9202
	LUX-Lung 6	228	74 (32,5)	101	17 (16,8)	1,93	[1,20; 3,09]	0,0064

^a Eigene Berechnungen, unstratifizierte Analysen.
 KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten über alle Zeitpunkte erreicht haben, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben; RR: Relatives Risiko.
 p-Wert <0,05 fett geschrieben

Die Ergebnisse der Responderanalyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-42 dargestellt. In der LUX-Lung 3 Studie zeigte sich bei dieser Analyse ein signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed hinsichtlich der körperlichen Funktion (RR [95%-KI]: 2,17 [1,21; 3,88]; p=0,0092).

Patienten in der LUX-Lung 6 Studie berichteten von einer umfangreicheren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 unter Afatinib als unter Cisplatin+Gemcitabin. Der globale Gesundheitsstatus verbesserte sich bei 35,1% der Afatinib-Patienten, 18,8% der Cisplatin+Gemcitabin-Patienten gaben dagegen eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus an (RR [95%-KI]: 1,87 [1,20; 2,90]; p=0,0057). Ebenso verbesserte sich die körperliche Funktion in der Afatinib-Gruppe deutlich stärker als in der Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe (RR [95%-KI]: 1,78 [1,08; 2,92]; p=0,0225). Eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte bei der Rollenfunktion (RR [95%-KI]: 1,63 [1,04; 2,56]; p=0,0327) bzw. bei der sozialen Funktion (RR [95%-KI]: 1,93 [1,20; 3,09]; p=0,0064) wurde von statistisch signifikant mehr Patienten in der Afatinib-Gruppe

angegeben. Ein Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin ist somit für diese Parameter nachgewiesen.

Tabelle 4-43: Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (präspezifizierte Responderanalyse, Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung

Domäne	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	N	N (%)	RR ^a	95%-KI ^a	p-Wert ^a
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	218	109 (50,0)	107	49 (45,8)	1,09	[0,85; 1,40]	0,4825
	LUX-Lung 6	228	143 (62,7)	101	33 (32,7)	1,92	[1,43; 2,58]	<0,0001
Emotionale Funktion	LUX-Lung 3	218	116 (53,2)	107	57 (53,3)	1,00	[0,80; 1,24]	0,9919
	LUX-Lung 6	228	100 (43,9)	101	39 (38,6)	1,14	[0,85; 1,51]	0,3834
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	218	83 (38,1)	107	41 (38,3)	0,99	[0,74; 1,33]	0,9660
	LUX-Lung 6	228	94 (41,2)	101	32 (31,7)	1,30	[0,94; 1,80]	0,1130
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	218	88 (40,4)	107	36 (33,6)	1,20	[0,88; 1,64]	0,2513
	LUX-Lung 6	227	123 (54,2)	101	29 (28,7)	1,89	[1,36; 2,62]	0,0002
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	218	107 (49,1)	107	48 (44,9)	1,09	[0,85; 1,40]	0,4803
	LUX-Lung 6	228	113 (49,6)	101	35 (34,7)	1,43	[1,06; 1,93]	0,0186
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	217	103 (47,5)	107	52 (48,6)	0,98	[0,77; 1,24]	0,8472
	LUX-Lung 6	228	126 (55,3)	101	35 (34,7)	1,59	[1,19; 2,14]	0,0017

^a Eigene Berechnungen.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse, n: Anzahl Patienten, die irgendwann eine Verbesserung des Scores um 10 Punkte erreicht haben; RR: Relatives Risiko.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Als Sensitivitätsanalyse zur Responderanalyse werden auch die Ergebnisse der präspezifizierten Analyse präsentiert (Tabelle 4-43). Die präspezifizierte Analyse definiert eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Verbesserung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert zu mindestens einem Zeitpunkt während des Beobachtungszeitraums.

Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt generell die oben genannten Resultate. Der in der Responderanalyse statistisch signifikante Vorteil für Afatinib bei der körperlichen Funktion zeigte sich in der präspezifizierten Analyse der LUX-Lung 3 Studie nicht, aber der Punktschätzer zeigte numerisch auch einen Vorteil. Die statistisch signifikanten Vorteile für Afatinib (Responderanalysen) aus der LUX-Lung 6 Studie wurden jedoch alle bestätigt. Die bessere Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus, der körperlichen Funktion, der Rollenfunktion und der sozialen Funktion durch die Afatinib-Patienten wurde durch die Sensitivitätsanalysen bestätigt. Die Ergebnisse der Responderanalysen können daher als robust betrachtet werden.

Tabelle 4-44: Ergebnisse zur Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	230	142 (61,7)	3,5	115	65 (56,5)	3,8	1,01	[0,75; 1,37]	0,9303
	LUX-Lung 6	242	130 (53,7)	8,8	122	64 (52,5)	2,8	0,56	[0,41; 0,76]	0,0002
Emotionale Funktion	LUX-Lung 3	230	112 (48,7)	11,1	115	45 (39,1)	8,5	0,93	[0,65; 1,32]	0,6765
	LUX-Lung 6	242	109 (45,0)	13,8	122	51 (41,8)	3,9	0,54	[0,38; 0,77]	0,0005
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	230	142 (61,7)	4,9	115	68 (59,1)	3,1	0,77	[0,57; 1,04]	0,0861
	LUX-Lung 6	242	147 (60,7)	6,3	122	57 (46,7)	2,9	0,70	[0,51; 0,96]	0,0269
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	230	135 (58,7)	5,6	115	70 (60,9)	2,8	0,73	[0,54; 0,98]	0,0353
	LUX-Lung 6	242	110 (45,5)	14,5	122	66 (54,1)	2,2	0,37	[0,26; 0,51]	<0,0001
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	230	152 (66,1)	2,9	115	70 (60,9)	2,4	0,93	[0,70; 1,24]	0,6171
	LUX-Lung 6	242	140 (57,9)	6,3	122	62 (50,8)	2,2	0,65	[0,47; 0,89]	0,0062
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	230	133 (57,8)	4,8	115	62 (53,9)	3,5	0,97	[0,71; 1,31]	0,8225
	LUX-Lung 6	242	136 (56,2)	5,8	122	75 (61,5)	2,0	0,53	[0,40; 0,71]	<0,0001

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit einer Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 4-44 ausgewiesen.

In der LUX-Lung 3 Studie zeigte sich, dass die Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98]; p=0,0353) im Afatinib-Arm signifikant länger als im Cisplatin+Pemetrexed-Arm ist. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion war zugunsten von Afatinib um 2,8 Monate länger im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed.

In der LUX-Lung 6 Studie war die Zeit bis zur Verschlechterung für jede der untersuchten Subskalen unter Afatinib signifikant länger als unter Cisplatin+Gemcitabin. Statistisch signifikant ist die spätere Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus (HR [95%-KI]: 0,56 [0,41; 0,76]; $p=0,0002$), emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,54 [0,38; 0,77]; $p=0,0005$), körperliche Funktion (HR [95%-KI]: 0,37 [0,26; 0,51]; $p<0,0001$) und soziale Funktion (HR [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,71]; $p<0,0001$). Die kognitive Funktion (HR [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,96]; $p=0,0269$) sowie die Rollenfunktion (HR [95%-KI]: 0,65 [0,47; 0,89]; $p=0,0062$) zeigen ebenfalls eine statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung.

Tabelle 4-45: Ergebnisse zur Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a		Mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit ^{b,c}		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie ^c MWD (SE) [95%-KI]
			N	MW (SD)	N	MW (SE)	
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	Afatinib	224	66,0 (19,8)	227	65,3 (0,9)	3,2 (1,3) [0,6; 5,7]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	59,9 (22,2)	112	62,1 (1,2)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	62,1 (20,9)	240	68,7 (0,9)	8,8 (1,2) [6,4; 11,2]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	66,7 (19,3)	114	59,9 (1,2)	
Emotionale Funktion	LUX-Lung 3	Afatinib	224	78,2 (17,4)	227	82,6 (0,9)	0,9 (1,2) [-1,5; 3,2]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	72,9 (22,7)	112	81,7 (1,1)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	83,5 (17,0)	240	87,5 (0,8)	5,6 (1,1) [3,4; 7,8]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	80,4 (19,1)	114	81,8 (1,1)	
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	Afatinib	224	86,6 (16,5)	227	85,6 (0,8)	3,2 (1,2) [0,9; 5,5]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	84,4 (18,8)	112	82,4 (1,1)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	86,8 (16,2)	240	88,3 (0,8)	5,9 (1,2) [3,6; 8,2]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	86,7 (16,3)	114	82,4 (1,1)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Domäne	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a		Mittlerer Wert bis zur medianen Follow-up-Zeit ^{b,c}		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie ^c MWD (SE) [95%-KI]
			N	MW (SD)	N	MW (SE)	
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	Afatinib	224	80,5 (19,6)	227	81,0 (1,0)	4,8 (1,4) [2,1; 7,5]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	77,6 (21,0)	112	76,2 (1,3)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	78,6 (18,8)	240	84,9 (0,8)	9,3 (1,1) [7,1; 11,5]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	80,9 (18,3)	114	75,5 (1,1)	
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	Afatinib	224	77,2 (26,0)	227	79,1 (1,1)	4,4 (1,5) [1,4; 7,4]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	73,0 (27,8)	112	74,7 (1,5)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	77,5 (24,5)	240	83,8 (1,0)	8,1 (1,4) [5,4; 10,8]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	80,6 (23,0)	114	75,7 (1,4)	
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	Afatinib	223	79,3 (21,7)	227	80,9 (1,1)	1,1 (1,4) [-1,7; 3,9]
		Cisplatin+Pemetrexed	111	75,8 (25,2)	112	79,8 (1,4)	
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	73,5 (23,4)	240	77,5 (1,1)	10,5 (1,5) [7,6; 13,3]
		Cisplatin+Gemcitabin	109	72,9 (23,0)	114	67,0 (1,5)	

^a hohe Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität^b Schätzer aus longitudinalem Modell adjustiert für EGFR-Mutationsstatus und Rasse (nur LUX-Lung 3); Mittelwert bis zur medianen Follow-up-Zeit^c in Quelldatei sind die Werte negativ dargestellt

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Die in Tabelle 4-45 dargestellte Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 zeigt die Ausgangssituation der Patienten vor Behandlungsbeginn, die mittleren Werte bis zur medianen Follow-up-Zeit sowie die entsprechenden Mittelwertdifferenzen. Diese Auswertung berücksichtigt nicht die klinische Relevanz, sondern zeigt ausschließlich die Angaben der Patienten auf der Originalskala. Für die Nutzenbewertung werden daher die Responderanalysen herangezogen, da mit der Verbesserung um im Mittel 10 Punkte auch die klinische Relevanz berücksichtigt wird.

Tabelle 4-46: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, anhand des EQ-5D UK Utility Scores sowie der EQ-VAS Skala aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Studie	Afatinib	Chemotherapie	Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
		Mittelwert ^a	Mittelwert ^a	Mittelwertdifferenz	95%-KI	p-Wert
EQ-5D	LUX-Lung 3	0,763	0,755	0,008	[-0,028; 0,044]	0,6713
UK Utility	LUX-Lung 6	0,812	0,748	0,065	[0,035; 0,095]	<0,0001
EQ-VAS	LUX-Lung 3	73,4	71,2	2,2	[-0,4; 4,8]	0,0938
	LUX-Lung 6	79,9	73,6	6,4	[4,6; 8,1]	<0,0001

^a Schätzer aus longitudinale Modell adjustiert für EGFR-Mutationsstatus und Rasse (nur LUX-Lung 3); Mittelwert bis zur medianen Follow-Up-Zeit
p-Wert <0,05 fett geschrieben

In Tabelle 4-46 wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich anhand des EQ-5D UK Utility Scores sowie der EQ-VAS Skala dargestellt. In der LUX-Lung 3 Studie zeigten sich keine signifikanten Differenzen zwischen Afatinib und Cisplatin+Pemetrexed. Anhand der EQ-VAS-Daten wurde jedoch ein positiver Trend zugunsten von Afatinib beobachtet (Mittelwertdifferenz von 2,2).

Die mit Afatinib behandelten Patienten der LUX-Lung 6 Studie gaben gegenüber den mit Cisplatin+Gemcitabin behandelten Patienten eine signifikant bessere Lebensqualität an. Die Mittelwertdifferenz des EQ-5D UK Utility [95%-KI] von 0,065 [0,035; 0,095]; p<0,0001 sowie die Differenz im EQ-VAS [95%-KI]: 6,4 [4,6; 8,1]; p<0,0001 zeigten einen signifikanten Vorteil von Afatinib.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aus den unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1 aufgeführten Gründen wurde für die LUX-Lung 3 und die LUX-Lung 6 Studie keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	Anzahl Patienten mit UE pro Patientenjahr (Inzidenzdichte und IDV)
LUX-Lung 6	Anzahl Patienten mit UE pro Patientenjahr (Inzidenzdichte und IDV)

Die Gesamtrate UE ist operationalisiert als die Anzahl der Patienten mit UE pro Patientenjahr. Ein UE ist jedes Vorkommnis im Behandlungszeitraum, einschließlich einer Verschlechterung eines vorbestehenden Zustandes unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Behandlung. Dabei wurden alle Ereignisse betrachtet, die nach der ersten Dosis der Studienbehandlung und bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in RCT

Studie (Operationalisierung)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analysen der UE in der LUX-Lung 3 und der LUX-Lung 6 Studie erfolgten entsprechend dem jeweils vorab erstellten TSAP. In die Analyse gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Zahl der Patienten war in beiden Studien geringfügig kleiner als die Zahl der randomisierten Patienten. In der LUX-Lung 3 Studie erhielten 5 Patienten (Afatinib-Arm: 1 Patient, Cisplatin+Pemetrexed-Arm: 4 Patienten) keine Studienmedikation und in der LUX-Lung 6 Studie war dies für 12 Patienten (Afatinib-Arm: 3 Patienten, Cisplatin+Gemcitabin-Arm: 9 Patienten) der Fall. Somit muss hier nicht mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial gerechnet werden. In die Analyse der UE gingen alle Ereignisse unter Behandlung ein, wobei Ereignisse innerhalb von 28 Tagen nach Ende der Behandlung auch zu den Ereignissen unter Behandlung gezählt wurden.

Bezogen auf das relative Risiko kann es jedoch zu Verzerrungen aufgrund verschieden langer Behandlungsdauern (und damit auch Beobachtungsdauern) in den Therapiearmen kommen. So ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE berichtet wird, in den Afatinib-Armen zum Beispiel durch die wirksamkeitsgesteuerte Verlängerung der Therapiedauer erhöht. Dies trifft auf die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie gleichermaßen zu. Ein quantitativer Vergleich der beiden Behandlungsgruppen auf der Basis des relativen Risikos ist deshalb deutlich zu Ungunsten von Afatinib verzerrt und somit für den Nachweis und die Beurteilung des Ausmaßes eines Zusatznutzens ungeeignet. 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.

Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl von Patienten mit UE pro Behandlungsjahr. 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 besser geeignet, um die Nebenwirkungen 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.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden in Tabelle 4-49 die Inzidenzdichten (pro Patientenjahr) präsentiert.

Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
	N	n (%)	Inzidenz- rate	N	n (%)	Inzidenz- rate	IDV [95%-KI]
LUX-Lung 3	229	229 (100,0)	71,00	111	109 (98,2)	59,16	1,20 [0,96; 1,51]
LUX-Lung 6	239	239 (100,0)	38,27	113	112 (99,1)	71,14	0,54 [0,43; 0,67]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit UE.

Wie bei einer Untersuchung einer solchen onkologischen Indikation zu erwarten, wurde nahezu für jeden Patienten in den beiden Studien ein UE dokumentiert. Die Inzidenzdichte (pro Patientenjahr) für UE war in der LUX-Lung 3 Studie statistisch nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-49). In der LUX-Lung 6 Studie war die Inzidenzdichte (pro Patientenjahr) statistisch signifikant kleiner für die Afatinib-Gruppe (IDV [95%-KI]: 0,54 [0,43; 0,67]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aus den unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1 aufgeführten Gründen wurde für die LUX-Lung 3 und die LUX-Lung 6 Studie keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	Anzahl Patienten mit SUE pro Patientenjahr (Inzidenzdichte)
LUX-Lung 6	Anzahl Patienten mit SUE pro Patientenjahr (Inzidenzdichte)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT

Studie (Operationalisierung)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Inzidenzdichte der SUE gelten dieselben Überlegungen wie für die Gesamtrate der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.6. Deshalb wurde auch hier von einem hohen Verzerrungspotenzial für die Inzidenzdichten ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für SUE werden nachfolgend in Tabelle 4-52 für die Inzidenzdichten (pro Patientenjahr) dargestellt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse zu Inzidenzdichten SUE aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
	N	n (%)	Inzidenz- rate	N	n (%)	Inzidenz- rate	IDV [95%-KI]
LUX-Lung 3	229	66 (28,8)	0,35	111	25 (22,5)	0,84	0,41 [0,26; 0,66]
LUX-Lung 6	239	36 (15,1)	0,15	113	12 (10,6)	0,37	0,40 [0,21; 0,77]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit SUE

Der Anteil der Patienten mit SUE war im Afatinib-Arm leicht höher als unter Cisplatin+Pemetrexed (28,8% vs. 22,5%), der Unterschied war jedoch gering und trotz der

deutlich längeren Behandlungsdauer (und damit auch Beobachtungsdauer) im Afatinib-Arm nicht signifikant. Die Inzidenzdichte (pro Patientenjahr), mit der man versucht, die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zu berücksichtigen, war in der Lux-Lung 3 Studie aber für Afatinib-Patienten wesentlich geringer als für Cisplatin+Pemetrexed-Patienten (Tabelle 4-52). Das IDV zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Afatinib an (IDV [95%-KI]: 0,41 [0,26; 0,66]).

In der LUX-Lung 6 Studie traten SUE generell seltener auf als in der LUX-Lung 3 Studie. Der Anteil der Patienten mit SUE war im Afatinib-Arm leicht höher als unter Cisplatin+Gemcitabin (15,1% vs. 10,6%), der Unterschied war jedoch gering und trotz der längeren Beobachtungsdauer im Afatinib-Arm nicht signifikant. Die Inzidenzdichte SUE war in der LUX-Lung 6 Studie mit einem IDV [95%-KI] von 0,40 [0,21; 0,77] statistisch signifikant niedriger für Patienten mit Afatinib-Therapie.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aus den unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1 aufgeführten Gründen wurde für die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	Anzahl Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 pro Patientenjahr (Inzidenzdichte)
LUX-Lung 6	Anzahl Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 pro Patientenjahr (Inzidenzdichte)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in RCT

Studie (Operationalisierung)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auch für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 gelten die für die Gesamtrate der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 dargelegten Argumente, so dass von einem hohen Verzerrungspotenzial der Inzidenzdichten auszugehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Inzidenzdichten (pro Patientenjahr) von UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 sind der folgenden Tabelle 4-55 zu entnehmen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse zu UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
	N	n (%)	Inzidenz- rate	N	n (%)	Inzidenz- rate	IDV [95%-KI]
LUX-Lung 3	229	139 (60,7)	1,18	111	63 (56,8)	3,17	0,37 [0,28; 0,50]
LUX-Lung 6	239	112 (46,9)	0,63	113	70 (61,9)	3,93	0,16 [0,12; 0,22]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit UE.

Trotz der längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer unter Afatinib war der Anteil der Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der LUX-Lung 3 Studie für den Afatinib- und den Cisplatin+Pemetrexed-Arm ähnlich (60,7% vs. 56,8%; RR [95%-KI]: 1,07 [0,88; 1,30]) (Tabelle 4-55). Die zeitadjustierte Inzidenzdichte war jedoch in der Afatinib-Gruppe

(Inzidenzdichte: 1,18) wesentlich geringer als in der Cisplatin+Pemetrexed-Gruppe (Inzidenzdichte: 3,17). Das IDV [95%-KI] beträgt hier 0,37 [0,28; 0,50].

In der LUX-Lung 6 Studie erlitten im Beobachtungszeitraum statistisch signifikant weniger Patienten unter Afatinib-Behandlung ein UE des CTCAE-Grads ≥ 3 als unter Behandlung mit Cisplatin+ Gemcitabin (46,9% vs. 61,9%; RR [95%-KI]: 0,76 [0,62; 0,92]). Zu berücksichtigen ist hierbei, dass dieses Ergebnis der naiven Proportionen aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer (und damit auch Beobachtungsdauer) in den Behandlungsrmen stark zu Ungunsten von Afatinib verzerrt ist, aber trotzdem ein Vorteil von Afatinib zu beobachten war. Unter Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zeigte sich ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib bezüglich des Auftretens von UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 gegenüber Cisplatin+Gemcitabin in einem IDV [95%-KI] von 0,16 [0,12; 0,22].

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aus den unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1 aufgeführten Gründen wurde für die LUX-Lung 3 und die LUX-Lung 6 Studie keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.9 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE pro Patientenjahr (Inzidenzdichte)
LUX-Lung 6	Anzahl Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE pro Patientenjahr (Inzidenzdichte)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE in RCT

Studie (Operationalisierung)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auch für Therapieabbrüche aufgrund von UE gelten die für die Gesamtrate der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 dargelegten Argumente, so dass von einem hohen Verzerrungspotenzial der Inzidenzdichten auszugehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Inzidenzdichten (pro Patientenjahr) werden in der folgenden Tabelle 4-58 präsentiert.

Tabelle 4-58: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
	N	n (%)	Inzidenz- rate	N	n (%)	Inzidenz- rate	IDV [95%-KI]
LUX-Lung 3	229	32 (14,0)	0,15	111	17 (15,3)	0,51	0,28 [0,16; 0,51]
LUX-Lung 6	239	23 (9,6)	0,09	113	45 (39,8)	1,57	0,06 [0,03; 0,09]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit UE.

Ohne Berücksichtigung der unterschiedlich langen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauern in den Behandlungsgruppen zeigten sich in der LUX-Lung 3 Studie kaum Unterschiede in der Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund UE zwischen dem Afatinib-Arm und dem Cisplatin+Pemetrexed-Arm (14,0% vs. 15,3%) (Tabelle 4-58). Die Inzidenzdichten,

die die variablen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen berücksichtigen, zeigen jedoch, dass Afatinib-Patienten in der LUX-Lung 3 Studie seltener die Therapie aufgrund von UE abbrechen mussten als dies für Patienten mit Cisplatin+Pemetrexed-Therapie der Fall war. Das IDV [95%-KI] von 0,28 [0,16; 0,51] belegt einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib.

In der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich bereits ohne Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen eine statistisch signifikant niedrigere Zahl an Therapieabbrüchen aufgrund UE (9,6% vs. 39,8%). Das auf der Basis der naiven Proportionen geschätzte RR [95%-KI] betrug 0,24 [0,15; 0,38]. Die zeitadjustierte Inzidenzdichte für Therapieabbrüche aufgrund von UE war in der Afatinib-Gruppe deutlich geringer als in der Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe. Das IDV [95%-KI] von 0,06 [0,03; 0,09] ist zugunsten von Afatinib signifikant. Somit lässt sich ein Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der Therapieabbrüche aufgrund von UE ableiten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aus den unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1 aufgeführten Gründen wurde für die LUX-Lung 3 und die LUX-Lung 6 Studie keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.10 Besondere Nebenwirkungen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von besonderen Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	Anzahl Patienten mit Auftreten der Nebenwirkungen: Anämie, Appetitverlust, Dyspnoe, Diarrhö ¹ , Fatigue ¹ , Haarausfall, Hautausschlag ¹ , Husten, Interstitielle Lungenerkrankung, Leukopenie ¹ , Nagelveränderung ¹ , Nasenbluten, Neuropathie ¹ , Niereninsuffizienz ¹ , Stomatitis ¹ , Thrombozytopenie, Trockene Haut, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (Inzidenzdichte)
LUX-Lung 6	Anzahl Patienten mit Auftreten der Nebenwirkungen: Anämie, Appetitverlust, Dyspnoe, Diarrhö ¹ , Fatigue ¹ , Haarausfall, Hautausschlag ¹ , Husten, Interstitielle Lungenerkrankung, Leukopenie ¹ , Nagelveränderung ¹ , Nasenbluten, Neuropathie ¹ , Niereninsuffizienz ¹ , Stomatitis ¹ , Thrombozytopenie, Trockene Haut, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung (Inzidenzdichte)
¹ Die Darstellung dieser Nebenwirkungen basiert auf den präspezifizierten Gruppentermen.	

Die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) gilt als schwerwiegende, sehr seltene Nebenwirkung der Behandlung mit Afatinib und anderen Wirkstoffen dieser Klasse. Bei 0,7% von mehr als 3.800 mit Afatinib behandelten Patienten wurden Arzneimittel-bedingte ILD-artige Nebenwirkungen beschrieben (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013f).

In der LUX-Lung 3 Studie wurden insgesamt 2 Fälle, in der LUX-Lung 6 Studie ein Fall von ILD beobachtet. Alle Fälle traten im Afatinib Behandlungsarm auf, wobei das Randomisierungsverhältnis von 2:1 für Afatinib berücksichtigt werden muss. Aufgrund der geringen Ereignisraten und keinem ILD-Ereignis im Vergleichsarm, ist ein quantitativer Vergleich nicht möglich. Daher werden in diesem Abschnitt keine Ergebnisse für die ILD dargestellt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h).

Bei Verdacht auf ILD muss die Behandlung mit Afatinib bis zur Abklärung der Symptome unterbrochen werden. Bestätigt sich die Diagnose muss Afatinib abgesetzt und eine entsprechende Behandlung begonnen werden. Aus diesem Grund werden alle Ereignisse einer ILD durch die berichteten Nebenwirkungen, die zu einem Therapieabbruch führen, ohnehin erfasst (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013f). Zudem wird die ILD auch bei UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie bei den SUE berücksichtigt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für besondere Nebenwirkungen in RCT

Studie (Operationalisierung)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Ja	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die besonderen Nebenwirkungen gelten dieselben Erwägungen wie für die Gesamtrate UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.6. Somit wird von einem hohen Verzerrungspotenzial der Inzidenzdichten ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt besondere Nebenwirkungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für die besonderen Nebenwirkungen werden die Inzidenzdichten (pro Patientenjahr) in Tabelle 4-61 präsentiert.

Tabelle 4-61: Ergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Ereignis	Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
		N	n (%)	Inzidenz- dichte	N	n (%)	Inzidenzdichte	IDV [95%-KI]
Anämie	LUX-Lung 3	229	14 (6,1)	0,07	111	31 (27,9)	1,06	0,06 [0,03; 0,12]
	LUX-Lung 6	239	19 (7,9)	0,08	113	32 (28,3)	1,17	0,07 [0,04; 0,12]
Appetitverlust	LUX-Lung 3	229	66 (28,8)	0,37	111	61 (55,0)	3,25	0,12 [0,08; 0,16]
	LUX-Lung 6	239	37 (15,5)	0,15	113	48 (42,5)	2,13	0,07 [0,05; 0,11]
Dyspnoe	LUX-Lung 3	229	18 (7,9)	0,08	111	13 (11,7)	0,41	0,20 [0,10; 0,42]
	LUX-Lung 6	239	18 (7,5)	0,07	113	4 (3,5)	0,12	0,61 [0,21; 1,80]
Diarrhö	LUX-Lung 3	229	220 (96,1)	17,81	111	25 (22,5)	0,90	19,86 [13,13; 30,04]
	LUX-Lung 6	239	214 (89,5)	5,97	113	17 (15,0)	0,56	10,71 [6,54; 17,55]
Fatigue	LUX-Lung 3	229	62 (27,1)	0,35	111	55 (49,5)	2,72	0,13 [0,09; 0,18]
	LUX-Lung 6	239	41 (17,2)	0,18	113	44 (38,9)	1,83	0,10 [0,06; 0,15]
Haarausfall	LUX-Lung 3	229	29 (12,7)	0,15	111	20 (18,0)	0,68	0,21 [0,12; 0,38]
	LUX-Lung 6	239	6 (2,5)	0,02	113	11 (9,7)	0,35	0,07 [0,03; 0,19]
Hautausschlag	LUX-Lung 3	229	206 (90,0)	9,61	111	12 (10,8)	0,38	25,11 [14,03; 44,93]
	LUX-Lung 6	239	193 (80,8)	2,93	113	11 (9,7)	0,35	8,39 [4,57; 15,40]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ereignis	Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
		N	n (%)	Inzidenz- dichte	N	n (%)	Inzidenzdichte	IDV [95%-KI]
Husten	LUX-Lung 3	229	39 (17,0)	0,20	111	22 (19,8)	0,74	0,27 [0,16; 0,46]
	LUX-Lung 6	239	43 (18,0)	0,18	113	10 (8,8)	0,31	0,59 [0,30; 1,17]
Leukopenie	LUX-Lung 3	229	11 (4,8)	0,05	111	48 (43,2)	2,03	0,03 [0,01; 0,05]
	LUX-Lung 6	239	20 (8,4)	0,08	113	89 (78,8)	7,31	0,01 [0,01; 0,02]
Nagelveränderung	LUX-Lung 3	229	141 (61,6)	1,57	111	0 (0,0)	0,00	n. b.
	LUX-Lung 6	239	82 (34,3)	0,46	113	0 (0,0)	0,00	n. b.
Nasenbluten	LUX-Lung 3	229	39 (17,0)	0,21	111	2 (1,8)	0,06	3,51 [0,85; 14,55]
	LUX-Lung 6	239	36 (15,1)	0,16	113	2 (1,8)	0,06	2,71 [0,65; 11,25]
Neuropathie	LUX-Lung 3	229	25 (10,9)	0,12	111	22 (19,8)	0,70	0,17 [0,10; 0,31]
	LUX-Lung 6	239	6 (2,5)	0,02	113	5 (4,4)	0,15	0,16 [0,05; 0,51]
Niereninsuffizienz	LUX-Lung 3	229	14 (6,1)	0,07	111	18 (16,2)	0,60	0,11 [0,05; 0,22]
	LUX-Lung 6	239	15 (6,3)	0,06	113	15 (13,3)	0,46	0,13 [0,06; 0,27]
Stomatitis	LUX-Lung 3	229	168 (73,4)	2,46	111	19 (17,1)	0,63	3,87 [2,41; 6,22]
	LUX-Lung 6	239	125 (52,3)	0,98	113	6 (5,3)	0,18	5,33 [2,35; 12,08]
Thrombozytopenie	LUX-Lung 3	229	0 (0,0)	0,00	111	9 (8,1)	0,28	n. b.
	LUX-Lung 6	239	6 (2,5)	0,02	113	21 (18,6)	0,70	0,03 [0,01; 0,08]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ereignis	Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
		N	n (%)	Inzidenz- dichte	N	n (%)	Inzidenzdichte	IDV [95%-KI]
Trockene Haut	LUX-Lung 3	229	69 (30,1)	0,42	111	2 (1,8)	0,06	7,09 [1,74; 28,92]
	LUX-Lung 6	239	13 (5,4)	0,05	113	1 (0,9)	0,03	1,80 [0,23; 13,73]
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	229	84 (36,7)	0,52	111	86 (77,5)	8,62	0,06 [0,04; 0,08]
	LUX-Lung 6	239	47 (19,7)	0,21	113	101 (89,4)	17,12	0,01 [0,01; 0,02]
Verstopfung	LUX-Lung 3	229	30 (13,1)	0,14	111	39 (35,1)	1,60	0,09 [0,06; 0,14]
	LUX-Lung 6	239	10 (4,2)	0,04	113	31 (27,4)	1,20	0,03 [0,02; 0,07]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit UE; n. b.: nicht berechenbar, da keine Fälle im Afatinib- oder Kontrollarm.

Für die Mehrheit der besonderen Nebenwirkungen zeigt die LUX-Lung 3 Studie anhand der Inzidenzdichten einen Vorteil für Afatinib (Tabelle 4-61). Anämie, Appetitverlust, Dyspnoe, Fatigue, Haarausfall, Husten, Leukopenie, Neuropathie, Niereninsuffizienz, Thrombozytopenie, Übelkeit und Erbrechen sowie auch Verstopfung waren bei Afatinib-Patienten statistisch signifikant seltener als bei Cisplatin+Pemetrexed-Patienten. Insbesondere die bei einer Chemotherapie häufig auftretende Leukopenie wird bei der Einnahme von Afatinib häufig vermieden. Dies zeigt sich anhand des Ratenverhältnisses von 0,03 [0,01; 0,05] in der LUX-Lung 3 Studie. Das Gleiche gilt für die ebenfalls häufig mit einer Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen. Auch diese Nebenwirkung tritt bei Cisplatin-Pemetrexed-Patienten häufiger auf. Einige besondere Nebenwirkungen zeigen jedoch auch einen statistisch signifikanten Nachteil für Afatinib. Bezüglich Diarrhö, Hautausschlag, Nagelveränderung, Stomatitis und trockener Haut zeigt sich ein erhöhtes Risiko für die Patienten im Afatinib-Arm. Bei der Einnahme von Afatinib ist Diarrhö die häufigste Nebenwirkung und zeigt einen statistisch signifikanten Nachteil für Patienten mit Afatinib-Therapie (IDV [95%-KI]: 19,86 [13,10; 30,04]). Für Nagelveränderungen und die Thrombozytopenie können keine IDV berechnet werden, da entweder im Afatinib- oder im Cisplatin-Pemetrexed-Arm keine Ereignisse aufgetreten sind. Jedoch ist der Vorteil von Afatinib bei Thrombozytopenie bzw. der Nachteil von Afatinib bei Nagelveränderungen anhand der Inzidenzdichten klar ersichtlich.

Die LUX-Lung 6 Studie bestätigt die Inzidenzdichten (pro Patientenjahr) der LUX-Lung 3 Studie. Dyspnoe und Husten sind im Afatinib-Arm der LUX-Lung 6 Studie jedoch statistisch nicht signifikant seltener. Andersherum kann aus der LUX-Lung 6 Studie auch nicht auf ein häufigeres Auftreten des UE trockene Haut unter Afatinib-Therapie geschlossen werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Aus den unter Abschnitt 4.3.1.3.1.1 aufgeführten Gründen wurde für die LUX-Lung 3 und die LUX-Lung 6 Studie keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Generell sollte die Aussagekraft von Subgruppenanalysen, insbesondere auf Studienebene, kritisch beurteilt werden. Geringe Patientenzahlen innerhalb der Subgruppenkategorien, ein Ungleichgewicht zwischen den Subgruppenkategorien und die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse (siehe hierzu auch das IQWiG Methodenpapier 4.0, S. 121ff (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011b)). Diese Aspekte müssen bei der Bewertung berücksichtigt werden.

Die betrachteten Subgruppenmerkmale umfassen Geschlecht, Alter (<65 vs. ≥65 Jahre), ECOG-PS (0 vs. 1), EGFR-Mutation (1. Kategorisierung: Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen sowie 2. Kategorisierung: häufige vs. seltene Mutationen) und Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch). Zu beachten ist, dass die Subgruppenkategorisierungen für den EGFR-Mutationstyp insofern zusammenhängen, als Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen gerade solche sind, die einen der beiden Typen von EGFR-Mutationen, Del 19 oder L858R, haben. Weiterhin wird in der Literatur auf einen Zusammenhang zwischen den Faktoren Ethnie (asiatisch vs. nicht asiatisch) und EGFR-Mutation hingewiesen (Hemmings, 2011). Aktivierende EGFR-Mutationen treten häufiger in Tumoren von Patienten asiatischer Herkunft auf. Bei Vorliegen einer EGFR-Mutation zeigt sich jedoch kein Einfluss durch den Faktor Ethnie (Fukuoka et al., 2011; Rosell et al., 2012; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h).

Im Folgenden (Tabelle 4-63 bis Tabelle 4-104) werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Im Sinne der Übersichtlichkeit werden zunächst die p-Werte der Interaktionstests dargestellt. Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen werden für diejenigen Endpunkte und Subgruppen tabellarisch dargestellt, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das jeweilige Merkmal ergab (p-Wert der Interaktionstests <0,2). Im Text werden speziell die Subgruppen diskutiert, bei denen sich Belege für Effektmodifikationen durch den subgruppenbildenden Faktor ergeben haben. Bei Hinweisen auf eine Effektmodifikation werden für solche Endpunkte Subgruppenresultate im Text beschrieben, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation vorlag.

Im Hinblick auf die Interpretation von Subgruppenresultaten zur EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. andere), zur Interpretation von Subgruppenunterschieden bezüglich der Ethnie und zum Problem der Multiplizität seien folgende Bemerkungen vorangestellt:

EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. andere)

In der LUX-Lung 3 Studie wurden in der L858R Gruppe sowie in der Gruppe der Patienten mit seltenen Mutationen Baseline Ungleichgewichte bezüglich prognostisch ungünstiger Faktoren zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. So wurden in der L858R-Gruppe bei der Baseline Tumorlast und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (Afatinib 12,1%; Cisplatin+Pemetrexed 6,4%), Knochenmetastasen (52,7% vs. 34,0%), und Hirnmetastasen (9,9% vs. 14,9%) Unterschiede beobachtet, hauptsächlich zum Nachteil von Afatinib. Diese Ungleichgewichte könnten das Ergebnis in dieser Subgruppe negativ für Afatinib beeinflusst haben. In einer Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt PFS wurde für diese Faktoren adjustiert. Die Ergebnisse werden für die entsprechenden Endpunkte in diesem Abschnitt diskutiert. Auch in der Gruppe der Patienten mit anderen (seltenen) Mutationen zeigten sich Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baseline Tumorlast und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (Afatinib 26,9%; Cisplatin+Pemetrexed 18,2%), Knochenmetastasen (42,3% vs. 27,3%), und Hirnmetastasen (26,9% vs. 0%). Wiederum wiesen die Unterschiede auf eine höhere Tumorlast in der Afatinib-Gruppe hin und könnten das Ergebnis in dieser Subgruppe negativ für Afatinib beeinflusst haben.

Die beobachteten Interaktionen in der LUX-Lung 3 Studie wurden in der LUX-Lung 6 Studie für die meisten Endpunkte nicht bestätigt, was auf falsch positive Ergebnisse in der LUX-Lung 3 Studie schließen lässt und zudem nahelegt, dass die Unterschiede bei den EGFR-Mutationen durch die beschriebenen Ungleichgewichte verursacht wurden.

Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch)

Hinsichtlich der Subgruppenunterscheidungen zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patienten gilt Folgendes zu berücksichtigen: EGFR-Mutationen findet man zwar häufiger neben Nierauchern, Frauen und Adenokarzinomen insbesondere bei Asiaten (Mitsudomi et al., 2005; Haneda et al., 2006; Jänne und Johnson, 2006; Shigematsu und Gazdar, 2006; Boch et al., 2013) und die Prävalenz einer EGFR-Mutation ist zwar in Asiaten (30-40%) wesentlich höher als in Kaukasiern (5-17%), jedoch bedeutet dies nicht, dass auch die Wirksamkeit eines TKI bei Asiaten besser ist als bei Kaukasiern. Die Wirksamkeit ist von der Präsenz einer aktivierenden EGFR-Mutation und nicht von der Ethnie abhängig (Okamoto et al., 2010; Hemmings, 2011). Jeder auftretende Unterschied in den ethnischen Subgruppen muss daher mit Vorsicht interpretiert werden, insbesondere da es sich um kleine Subgruppen ohne entsprechende statistische Power handelt und die Ergebnisse eine große Ergebnisunsicherheit aufweisen. Zudem konnte gezeigt werden, dass auf molekularer Ebene die EGFR-Mutationen bei Asiaten ähnlich die Tyrosinkinasedomäne (Exon 18-20) beeinträchtigen wie dies bei Nicht-Asiaten der Fall ist und auch die erworbenen Resistenzmuster sind ähnlich. Klinisch zeigen EGFR-Mutationen sowohl in Asiaten als auch Nicht-Asiaten eine ähnliche Demografie (überwiegend Frauen und Nichtraucher) und entsprechende Krankheitsmerkmale (Adenokarzinom) (Rosell et al., 2009). In japanischen und amerikanischen Patienten, die operiert wurden, zeigte sich zudem eine ähnliche Prognose (Pao und Chmielecki, 2010). Auch die Sensitivität hinsichtlich einer Behandlung mit TKI, welche sich in der klinischen und radiologischen Therapieantwort zeigt, scheint zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Populationen mit aktivierender EGFR-Mutation ähnlich zu sein, wenn man die Studien LUX-

Lung 3 (gemischte Ethnien), EURTAC (Nicht-Asiaten), IPASS (Asiaten) und LUX-Lung 6 (Asiaten) vergleicht. Auch die wenigen beobachteten Hinweise und Belege auf Effektmodifikation durch die Ethnie in der LUX-Lung 3 Studie zeigten abwechselnd bessere Ergebnisse für Nicht-Asiaten und Asiaten, so dass von keinem Effekt der Ethnie bei der Afatinib-Behandlung auszugehen ist.

Multiplizität

Das oben bereits erwähnte Problem des mutiplen Testens bei der Betrachtung von Subgruppenergebnissen soll anhand einiger Zahlen aus den im Folgenden beschriebenen Subgruppenanalysen konkretisiert werden. Berücksichtigt man die Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen) für die Endpunkte OS, PFS, ORR, EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13, so kommt man auf eine Gesamtzahl von 477 durchgeführte Interaktionstests. Hiervon waren 110 zum Niveau 0,2 signifikant (35 davon zum Niveau 0,05). Diese Zahlen weichen nur geringfügig von der rein zufallsbedingt zu erwartenden Zahl falsch positiver Ergebnisse ab. Bei 477 durchgeführten Tests werden 95 zum Niveau von 0,2 (24 zum Niveau von 0,05) falsch positive Tests erwartet, wenn keinerlei Subgruppeneffekte vorliegen.

Tabelle 4-62: Anzahl der zu erwartenden zufällig signifikanten Ergebnisse von Interaktionstests

Durchgeführte IA-Tests N=477	Beobachtete IA-Tests in Kategorie (N)	Erwartete IA-Tests in Kategorie (N)	Differenz
p-Wert <0,2	110	95	15
p-Wert <0,05	35	24	11
p-Wert ≥0,05 und <0,2	75	72	3
IA-Test: Interaktionstest			

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Anzahl der Hinweise und Belege auf Interaktion mit 110 nur leicht höher ist als die 95 Hinweise und Belege auf Interaktion, die bei keinerlei Subgruppeneffekten auf der Basis von falsch positiven Befunden zu erwarten wären. Daher werden die Subgruppen mit Interaktions-p-Werten <0,2 im Dossier deskriptiv dargestellt, aber aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit falsch positiver Befunde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, mit Ausnahme von Subgruppenanalysen, bei denen in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie ein Interaktions-p-Wert <0,05 zu beobachten war.

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Nachfolgend sind die Subgruppenergebnisse der Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) aus den LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien dargestellt. Es werden zunächst die Endpunkte OS, PFS und ORR beschrieben. Danach folgen die Subgruppenbetrachtungen zu den Daten zur Symptomatik, gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, und abschließend werden die Subgruppenresultate für Ergebnisse zur Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen dargestellt.

Subgruppenanalysen: OS, PFS, ORR

In Tabelle 4-63 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte OS, PFS und ORR für die Studien mit nicht vorbehandelten Patienten (EGFR-TKI-naive Patienten) dargestellt. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind für die LUX-Lung 3 Studie in Tabelle 4-64 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-65 zu finden.

Tabelle 4-63: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte OS, PFS und ORR aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutationen		Ethnie ⁶
					häufig/selten ⁴	Del 19/L858R/andere ⁵	
OS	LUX-Lung 3	0,9976	0,9898	0,2034	0,0162	0,0024	0,6010
	LUX-Lung 6	0,2267	0,6635	0,6227	0,3023	0,0026	-
PFS	LUX-Lung 3	0,5805	0,8545	0,5957	0,0012	0,0002	0,6541
	LUX-Lung 6	0,0252	0,2426	0,9166	0,1356	0,2780	-
ORR ⁷	LUX-Lung 3	0,6347	0,7566	0,8342	0,1201	0,0402	0,0429
	LUX-Lung 6	0,9915	0,6264	0,6153	0,9424	0,9278	-

Verwendete Datenschnitte: LUX-Lung 3: 2. Datenschnitt im Januar 2013 für OS und 1. Datenschnitt vom 09. Februar 2012 für PFS und ORR bzw. LUX-Lung 6: 1. Datenschnitt im Oktober 2012

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch; ⁷ eigene Berechnungen: p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR

p-Wert <0,05 fett geschrieben
p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben
Studententitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.

Gesamtüberleben

Alle Analysen zum OS basieren auf Datenschnitten, die noch keine aussagekräftige Bewertung dieses Endpunkts zulassen. Zum Zeitpunkt der Analyse waren ungefähr 50% (LUX-Lung 3 Studie) bzw. 43% (LUX-Lung 6 Studie) der Patienten verstorben. Die Daten sind somit zu unreif, um eine valide Interpretation der Ergebnisse zuzulassen. Das gilt insbesondere für die Interpretation von Ergebnissen aus Subgruppen.

Weder die LUX-Lung 3 Studie noch die LUX-Lung 6 Studie wiesen statistisch signifikante Unterschiede im OS zwischen dem Afatinib- und dem Chemotherapiearm auf.

Bei Interpretation der Daten unter dem o. g. Vorbehalt ergab sich für den Endpunkt OS in der LUX-Lung 3 Studie ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Typ der EGFR-Mutation in der Kategorisierung L858R vs. Del 19 vs. andere (Interaktionstest: $p=0,0024$) und in der Kategorisierung häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0162$). Mit Ausnahme der Subgruppen bzgl. der EGFR-Mutation ergaben sich in keiner der betrachteten Subgruppen in der LUX-Lung 3 Studie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den betrachteten Behandlungsarmen. In der Subgruppe der Patienten mit einer Del 19-Mutation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im OS zugunsten von Afatinib (HR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,85]; $p=0,0059$). In der kleinen und bezüglich der Ausgangstumorstlast und dem Vorhandensein von Metastasen zu Studienbeginn sehr heterogenen Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen (nicht L858R und nicht Del 19) zeigte sich ein gegenläufiger Effekt, der statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 3,08 [1,04; 9,15]; $p=0,0337$).

Subgruppenergebnisse für die subgruppenbildenden Faktoren, für die ein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation vorlag, sind für die LUX-Lung 3 Studie in Tabelle 4-64 dargestellt.

Tabelle 4-64: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der LUX-Lung 3 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Subgruppe Subgruppenkategorie	Afatinib n/N	Cisplatin+Pemetrexed n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed HR [95%-KI]; p-Wert
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: $p=0,0024$)</i>			
L858R	46/91	19/47	1,30 [0,76; 2,23]; $p=0,3320$
Del 19	51/113	36/57	0,55 [0,36; 0,85]; $p=0,0059$
andere	19/26	4/11	3,08 [1,04; 9,15]; $p=0,0337$
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: $p=0,0162$)</i>			
häufig	97/204	55/104	0,82 [0,59; 1,14]; $p=0,2244$
seltene	19/26	4/11	3,08 [1,04; 9,15]; $p=0,0337$
2. Datenschnitt vom 21. Januar 2013 HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, p-Wert aus Logrank-Test; n. a.: nicht angegeben			

Anhand der bislang verfügbaren Daten mit eingeschränkter Aussagekraft ergab sich in der LUX-Lung 6 Studie ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Typ der EGFR-Mutation (L858R vs. Del 19 vs. andere) (Interaktionstest: $p=0,0026$). In der Gruppe der Patienten mit einer Del 19-Mutation des EGFR deuten die Subgruppenergebnisse auf einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Afatinib-Arm hin (HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,80]; $p=0,0036$), während sich für die anderen Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen ließen.

Ergebnisse für den Endpunkt OS nach EGFR-Mutationen sind für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-65 dargestellt. Für diesen Faktor lag ein Beleg für eine Effektmodifikation vor.

Tabelle 4-65: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der LUX-Lung 6 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Subgruppe Subgruppenkategorie	Afatinib n/N	Cisplatin+Gem- citabin n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin HR [95%-KI]; p-Wert
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: $p=0,0026$)</i>			
L858R	51/92	16/46	1,71 [0,97; 3,01]; $p=0,0593$
Del 19	40/124	30/62	0,50 [0,31; 0,80]; $p=0,0036$
andere	13/26	5/14	1,59 [0,56; 4,50]; $p=0,3818$
1. Datenschnitt vom 29. Oktober 2012			
HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, p-Wert aus Logrank-Test			

Progressionsfreies Überleben

Für das PFS zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber der Kombinationschemotherapie.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation, sowohl in der Kategorisierung L858R vs. Del 19 vs. andere (Interaktionstest: $p=0,0002$) als auch in der Kategorisierung häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0012$).

Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit häufigen Mutationen (L858R oder Del 19) (HR [95%-KI]: 0,47 [0,34; 0,65]; $p<0,0001$) als auch für Patienten mit der Del 19-Mutation zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Afatinib (HR [95%-KI]: 0,28 [0,18; 0,44]; $p<0,0001$). Für Patienten mit der L858R-Mutation zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt, der statistisch nicht signifikant ist. Für Patienten mit anderen Mutationen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Afatinib und Cisplatin+Pemetrexed. Einzelergebnisse für die Subgruppen, für die es auf der Basis von Interaktionstests Hinweise oder Belege für variierende Effekte gab, sind in Tabelle 4-66 dargestellt.

Tabelle 4-66: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 3 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Subgruppe Subgruppenkategorie	Afatinib n/N	Cisplatin+Pemetrexed n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin HR [95%-KI]; p-Wert
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0002)</i>			
L858R	63/91	26/47	0,73 [0,46; 1,17]; p=0,1871
Del 19	67/113	35/57	0,28 [0,18; 0,44]; p<0,0001
andere	22/26	8/11	1,89 [0,84; 4,28]; p=0,1198
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0012)</i>			
häufige	130/204	61/104	0,47 [0,34; 0,65]; p<0,0001
seltene	22/26	8/11	1,89 [0,84; 4,28]; p=0,1198
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis			

Die bereits erwähnten Ungleichgewichte bezüglich der Ausgangswerte in der Gruppe der Patienten mit L858R-Mutation in der LUX-Lung 3 Studie waren Anlass für die Durchführung von Sensitivitätsanalysen, in denen für die entsprechenden prognostischen Faktoren adjustiert wurde. In der Del 19-Gruppe änderte sich der Schätzer für die HR für PFS kaum (HR [95%-KI]: 0,231 [0,142; 0,375] in der adjustierten Analyse verglichen mit der HR [95%-KI]: 0,279 [0,18; 0,44] in der nicht adjustierten Analyse), in der L858R-Gruppe ergab sich jedoch ein adjustierter Schätzer für die HR [95%-KI] von 0,500 [0,301; 0,830] verglichen mit einem nicht-adjustierten Schätzer für die HR [95%-KI] von 0,73 [0,46; 1,16]. Dies legt den Schluss nahe, dass bei PFS und auch bei anderen Endpunkten der Effekt von Afatinib in der L858R-Gruppe durch dieses Randomisierungsergebnis unterschätzt wird und dadurch vermehrt Hinweise oder Belege auf Interaktion bestehen können. Da in der LUX-Lung 6 Studie keine Effektmodifikationen durch die EGFR-Mutation beobachtet wurden, erscheint eine solche als unwahrscheinlich. Insbesondere werden auch einige der Hinweise und Belege auf Effektmodifikation durch die kleine und sehr heterogene Gruppe der anderen/seltenen Mutationen verstärkt.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich für den Endpunkt PFS ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: p=0,0252) sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutationen (häufige vs. seltene Mutationen) (Interaktionstest: p=0,1356). Die Effektrichtung war in beiden Subgruppen gleichgerichtet.

Die Effektschätzer in den Subgruppen nach Alter zeigten sowohl für die jüngeren als auch für die älteren Patienten einen statistisch signifikanten Vorteil von Afatinib, der bei älteren Patienten stärker ausgeprägt war (Patienten unter 65 Jahren: HR [95%-KI]: 0,30 [0,21; 0,43]; p<0,0001, Patienten im Alter von 65 Jahren und älter: HR [95%-KI]: 0,16 [0,07; 0,40]; p<0,0001).

In der Gruppe der Patienten mit einer der beiden häufigen Mutationen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Afatinib-Arm gegenüber dem Cisplatin+Gemcitabin-Arm (HR [95%-KI]: 0,25 [0,18; 0,35]; $p < 0,0001$), während der Unterschied in der Subgruppe der Patienten mit seltenen Mutationen gleichgerichtet, jedoch statistisch nicht signifikant war (HR [95%-KI]: 0,55 [0,22; 1,43]; $p = 0,2149$).

Tabelle 4-67: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt progressions-freies Überleben in der LUX-Lung 6 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Subgruppe Subgruppenkategorie	Afatinib n/N	Cisplatin+Gem- citabin n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin HR [95%-KI]; p-Wert
<i>Alter (Interaktionstest: $p = 0,0252$)</i>			
<65 Jahre	120/176	56/102	0,30 [0,21; 0,43]; $p < 0,0001$
≥65 Jahre	37/66	8/20	0,16 [0,07; 0,40]; $p < 0,0001$
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: $p = 0,1356$)</i>			
häufig	140/216	57/108	0,25 [0,18; 0,35]; $p < 0,0001$
selten	17/26	7/14	0,55 [0,22; 1,43]; $p = 0,2149$
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis			

Objektive Ansprechrate

Für die ORR lag sowohl in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergaben sich jeweils Belege für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in den Kategorien häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p = 0,0402$) sowie durch die Ethnie der Patienten (asiatisch vs. nicht-asiatisch, Interaktionstest: $p = 0,0429$).

Zudem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung L858R vs. Del 19 vs. andere Mutationen (Interaktionstest: $p = 0,1201$).

In der Gruppe der Patienten mit einer häufigen Mutation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Afatinib-Arm gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (RR [95%-KI]: 2,75 [1,88; 4,01]; $p < 0,0001$), während in der Subgruppe der Patienten mit seltener Mutation ein entgegengesetzter Trend beobachtet wurde (RR [95%-KI]: 0,71 [0,20; 2,45]; $p = 0,5825$). Statistisch signifikant höhere Ansprechraten zeigten sich auch in den einzelnen Subgruppen Del 19 und L858R (RR [95%-KI]: 2,83 [1,72; 4,65]; $p < 0,0001$ bzw. 2,63 [1,48; 4,70]; $p = 0,0010$). Die Effektrichtung in den beiden Subgruppen nach Ethnie war gleich. Der Effekt war jedoch bei asiatischen Patienten größer und weist auf einen statistisch signifikanten Vorteil von Afatinib hin (RR [95%-KI]: 3,06 [1,97; 4,75]; $p < 0,0001$), während sich in der

kleineren Subgruppe der nicht-asiatischen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt (RR [95%-KI]: 1,39 [0,74; 2,62]; p=0,3089).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-68 dargestellt.

Tabelle 4-68: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt objektive Ansprechrate in der LUX-Lung 3 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Subgruppe Subgruppenkategorie	Afatinib n/N	Cisplatin+Peme- trexed n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin RR [95%-KI]; p-Wert
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1201)</i>			
L858R	51/91 (56,0%)	10/47 (21,3%)	2,63 [1,48; 4,70]; p=0,0010
Del 19	73/113 (64,6%)	13/57 (22,8%)	2,83 [1,72; 4,65]; p<0,0001
andere	5/26 (19,2%)	3/11 (27,3%)	0,71 [0,20; 2,45]; p=0,5825
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0402)</i>			
häufig	124/204 (60,8%)	23/104 (22,1%)	2,75 [1,88; 4,01]; p<0,0001
selten	5/26 (19,2%)	3/11 (27,3%)	0,71 [0,20; 2,45]; p=0,5825
<i>Ethnie (Interaktionstest: p= 0,0429)</i>			
asiatisch	104/166 (62,7%)	17/83 (20,5%)	3,06 [1,97; 4,75]; p<0,0001
nicht-asiatisch	25/64 (39,1%)	9/32 (28,1%)	1,39 [0,74; 2,62]; p= 0,3089
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RR: Relatives Risiko			

Für die LUX-Lung 6 Studie zeigten sich für die ORR auf der Basis von Interaktionstests keine Hinweise oder Belege für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren. Hier liegt ein über alle untersuchten Subgruppen hinweg konstanter, statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber der Vergleichstherapie (Cisplatin+Gemcitabin) vor.

Subgruppenanalysen: Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30

Die anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasste Symptomatik wurde in den Operationalisierungen Verbesserung der Symptomatik (Responderanalyse), Verbesserung der Symptomatik (präspezifizierte Responderanalyse) und Zeit bis zur Verschlechterung untersucht.

Operationalisierung: Verbesserung der Symptome, Responderanalyse

In Tabelle 4-69 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens in der Operationalisierung der Responderanalyse zur Verbesserung der Symptomatik für die Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 dargestellt. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens

ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind für die LUX-Lung 3 Studie in Tabelle 4-70 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-71 zu finden.

Tabelle 4-69: p-Werte der Interaktionstests für die Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutationen		Ethnie ⁶
					häufig/selten ⁴	Del 19/L858R/andere ⁵	
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	0,2173	0,3244	0,2768	0,0213	0,0666	0,0099
	LUX-Lung 6	0,9418	0,0454	0,0591	0,6895	0,7375	-
Fatigue	LUX-Lung 3	0,3248	0,3587	0,1589	0,0634	0,0088	0,6554
	LUX-Lung 6	0,5234	0,5410	0,8560	0,4001	0,6459	-
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	0,5482	0,3591	0,1350	0,4418	0,0568	0,7304
	LUX-Lung 6	0,2503	0,4155	0,3702	0,1926	0,4086	-
Schmerzen	LUX-Lung 3	0,1334	0,5079	0,3067	0,1880	0,4189	0,4995
	LUX-Lung 6	0,3828	0,2754	0,1732	0,7098	0,5514	-
Therapieassoziierte Symptome							
Appetitverlust	LUX-Lung 3	0,8897	0,4887	0,3269	0,5299	0,7905	0,2830
	LUX-Lung 6	0,4353	0,0516	0,8412	0,7312	0,2690	-
Diarrhö	LUX-Lung 3	0,8334	0,1369	0,2896	0,6271	0,6871	0,3887
	LUX-Lung 6	0,1387	0,0436	0,4386	0,8590	0,9712	-
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	0,4937	0,5688	0,1355	0,9228	0,8959	0,3374
	LUX-Lung 6	0,1872	0,0029	0,7510	0,3932	0,6705	-
Verstopfung	LUX-Lung 3	0,7322	0,2709	0,0185	0,7392	0,9021	0,2226
	LUX-Lung 6	0,8807	0,6162	0,3920	0,5043	0,7404	-
¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben Studententitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.							

Tumorbedingte Symptome

Dyspnoe

Für die Verbesserung des Symptoms Dyspnoe (Responderanalyse) zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber der Vergleichstherapie (Tabelle 4-32).

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich für eine klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Dyspnoe ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0213$) und die Ethnie (Interaktionstest: $p=0,0099$). Zudem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0666$).

Die Effektrichtung war in den Subgruppen nach Ethnie und EGFR-Mutation (häufige vs. seltene Mutationen) jeweils gegenläufig. Bei Patienten mit einer häufigen EGFR-Mutation (Del 19 oder L858R) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber der Therapie mit Cisplatin+Pemetrexed (RR [95%-KI]: 1,69 [1,17; 2,42]; $p=0,0047$). Bei Patienten mit seltenen Mutationen gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,48 [0,17; 1,31]; $p=0,1524$). Ebenso zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib bei asiatischen Patienten, während sich bei nicht-asiatischen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Bei Patienten mit einer Del 19 EGFR-Mutation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib (RR [95%-KI]: 1,72 [1,11; 2,67]; $p=0,0143$). In der Gruppe der Patienten mit L858R Mutation zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt, der jedoch nicht statistisch signifikant war (RR [95%-KI]: 1,67 [0,88; 3,15]; $p=0,1150$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0454$) und ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS der Patienten zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,0591$).

Während ein statistisch signifikant größerer Anteil der weiblichen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptoms Dyspnoe unter Afatinib erfuhr (RR [95%-KI]: 1,81 [1,17; 2,79]; $p=0,0071$), zeigte sich bei den männlichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,99 [0,66; 1,51]; $p=0,9773$). Bei Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand (ECOG-PS 1) zeigte ein signifikant größerer Anteil der Patienten im Afatinib-Arm eine relevante Verbesserung hinsichtlich der Dyspnoe-Symptomatik als im Chemotherapie-Arm (RR [95%-KI]: 1,74 [1,16; 2,61]; $p=0,0077$), während bei Patienten mit einem ECOG-PS von 0 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag (RR [95%-KI]: 0,91 [0,53; 1,56]; $p=0,7343$).

Fatigue

Für das Symptom Fatigue, operationalisiert als Anteil der Patienten, die durchschnittlich eine Verbesserung des Scores um 10 Punkte erreicht haben, zeigte sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin. In der LUX-Lung 3 Studie deutete sich ein ähnlicher Trend gegenüber Cisplatin+Pemetrexed an. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant (Tabelle 4-32).

Für das Symptom Fatigue ergab sich in der LUX-Lung 3 Studie ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0088$). Außerdem ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den ECOG-PS der Patienten zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,1589$) und den EGFR-Mutationstyp häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0634$).

In der Subgruppe der Patienten mit einer Del 19 EGFR-Mutation zeigten statistisch signifikant mehr Patienten unter Afatinib eine Verbesserung des Symptoms Fatigue als unter Cisplatin+Pemetrexed (RR [95%-KI]: 2,62 [1,38; 4,96]; $p=0,0031$). Während in der Subgruppe der Patienten mit einer L858R-Mutation keine Unterschiede zwischen den Subgruppen beobachtet wurden (RR [95%-KI]: 0,91 [0,54; 1,53]; $p=0,7202$), deutete sich in der Subgruppe der Patienten mit anderen Mutationen ein gegenläufiger Trend an, der jedoch statistisch nicht signifikant war (RR [95%-KI]: 0,48 [0,15; 1,56]; $p=0,2225$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich für den Endpunkt Fatigue kein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation.

Therapieassoziierte Symptome

Appetitverlust

Für die Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie lag bezüglich der Verbesserung der Appetitverlust-Symptomatik kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Afatinib und Cisplatin+Pemetrexed vor. In der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich kein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0516$). Bei Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (RR [95%-KI]: 3,27 [1,65; 6,47]; $p=0,0007$). Bei Männern gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,28 [0,65; 2,53]; $p=0,4829$).

Diarrhö

Für die Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie lag ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib bezüglich der Verbesserung der Symptomatik der Diarrhö vor. In der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Diarrhö ergab sich in der LUX-Lung 3 Studie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1369$). Bei gleichgerichteten Effekten war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Ungunsten von Afatinib bei weiblichen Patienten statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,21 [0,08; 0,58; $p=0,0024$]) während der Unterschied bei den männlichen Patienten statistisch nicht signifikant war (RR [95%-KI]: 0,69 [0,21; 2,30]; $p=0,5487$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0436$). Die Effektrichtung in den Subgruppen war entgegengerichtet. Der Effektschätzer in der Subgruppe der Frauen deutete auf einen Vorteil im Afatinib-Arm hin (RR [95%-KI]: 4,25 [0,55; 32,84]; $p=0,1659$), während der Effektschätzer in der Subgruppe der Männer auf einen gegenteiligen Trend hindeutete (RR [95%-KI]: 0,46 [0,17; 1,28]; $p=0,1372$). In keiner der Subgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant. Zudem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1387$).

Übelkeit und Erbrechen

In der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie lag ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Afatinib vor. In der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,1355$). Die Effekte in den Subgruppen bzgl. ECOG-PS waren gleichgerichtet und unterschieden sich in ihrer Größe.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0029$). Die Effekte waren hier gegenläufig: Für Frauen zeigte sich eine signifikant größere Verbesserung in der Afatinib-Gruppe (RR [95%-KI]: 3,06 [1,25; 7,52]; $p=0,0144$), während bei den Männern der Anteil der Patienten mit Verbesserungen im Afatinib-Arm geringer war als im Vergleichsarm. Der beobachtete Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 0,45 [0,18; 1,14]; $p=0,0918$). Weiterhin ergab sich in der LUX-Lung 6 Studie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1872$).

Verstopfung

Für das Symptom Verstopfung, operationalisiert als Anteil der Patienten, die durchschnittlich eine Verbesserung des Scores um 10 Punkte erreicht haben, zeigte sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib

gegenüber Cisplatin+Gemcitabin. In der LUX-Lung 3 Studie deutete sich ein ähnlicher Trend gegenüber Cisplatin+Pemetrexed an. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS der Patienten zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,0185$). Bei Patienten ohne Einschränkungen im Allgemeinzustand (ECOG-PS 0) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,74 [0,40; 1,36]; $p=0,3290$), während sich bei Patienten mit einem ECOG-PS von 1 ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed zeigt (RR [95%-KI]: 1,94 [1,14; 3,32]; $p=0,0151$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergaben sich keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikationen.

Tabelle 4-70: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Peme- trexed n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed RR [95%-KI]; p-Wert
Tumorbedingte Symptome				
Dyspnoe	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0666)</i>			
	L858R	33/88 (37,5)	9/40 (22,5)	1,67 [0,88; 3,15]; p=0,1150
	Del 19	56/107 (52,3)	17/56 (30,4)	1,72 [1,11; 2,67]; p=0,0143
	andere	5/23 (21,7)	5/11 (45,5)	0,48 [0,17; 1,31]; p=0,1524
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0213)</i>			
	häufig	89/195 (45,6)	26/96 (27,1)	1,69 [1,17; 2,42]; p=0,0047
	selten	5/23 (21,7)	5/11 (45,5)	0,48 [0,17; 1,31]; p=0,1524
	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0099)</i>			
	asiatisch	71/158 (44,9)	18/79 (22,8)	1,97 [1,27; 3,07]; p=0,0009
nicht-asiatisch	23/60 (38,3)	13/28 (46,4)	0,83 [0,50; 1,38]; p=0,4744	
Fatigue	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1589)</i>			
	ECOG-PS=0	26/88 (29,5)	5/40 (12,5)	2,36 [0,98; 5,70]; p=0,0557
	ECOG-PS=1	51/130 (39,2)	22/67 (32,8)	1,19 [0,80; 1,79]; p=0,3878
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0088)</i>			
	L858R	28/88 (31,8)	14/40 (35,0)	0,91 [0,54; 1,53]; p=0,7202
	Del 19	45/107 (42,1)	9/56 (16,1)	2,62 [1,38; 4,96]; p=0,0031
	andere	4/23 (17,4)	4/11 (36,4)	0,48 [0,15; 1,56] p=0,2225
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0634)</i>			
	häufig	73/195 (37,4)	23/96 (24,0)	1,56 [1,05; 2,33]; p=0,0287
selten	4/23 (17,4)	4/11 (36,4)	0,48 [0,15; 1,56]; p=0,2225	
Schlaflosigkeit	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1350)</i>			
	ECOG-PS=0	39/88 (44,3)	10/39 (25,6)	1,73 [0,96; 3,10]; p=0,0661
	ECOG-PS=1	61/130 (46,9)	30/67 (44,8)	1,05 [0,76; 1,45]; p=0,7761
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0568)</i>			
	L858R	36/88 (40,9)	19/40 (47,5)	0,86 [0,57; 1,30]; p=0,4766
	Del 19	57/107 (53,3)	17/55 (30,9)	1,72 [1,12; 2,66]; p=0,0138
Andere	7/23 (30,4)	4/11 (36,4)	0,84 [0,31; 2,27]; p=0,7263	

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Peme- trexed n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed RR [95%-KI]; p-Wert
Schmerzen	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1880)</i>			
	Häufig	69/195 (35,4)	26/96 (27,1)	1,31 [0,89; 1,91]; p=0,1669
	selten	5/23 (21,7)	4/11 (36,4)	0,60 [0,20; 1,80]; p=0,3598
	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1334)</i>			
	<65 Jahre	53/135 (39,3)	17/64 (26,6)	1,48 [0,93; 2,34]; p=0,0947
	≥65 Jahre	21/83 (25,3)	13/43 (30,2)	0,84 [0,47; 1,50]; p=0,5511
Therapieassoziierte Symptome				
Diarrhö	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1369)</i>			
	Weiblich	5/140 (3,6)	12/71 (16,9)	0,21 [0,08; 0,58]; p=0,0024
	männlich	6/78 (7,7)	4/36 (11,1)	0,69 [0,21; 2,30]; p=0,5487
Übelkeit und Erbrechen	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1355)</i>			
	ECOG-PS=0	15/88 (17,0)	0/40 (0)	14,19 [0,87; 231,32]; p=0,0626
	ECOG-PS=1	33/130 (25,4)	9/67 (13,4)	1,89 [0,96; 3,71]; p=0,0648
Verstopfung	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0185)</i>			
	ECOG-PS=0	20/88 (22,7)	12/39 (30,8)	0,74 [0,40; 1,36]; p=0,3290
	ECOG-PS=1	49/130 (37,7)	13/67 (19,4)	1,94 [1,14; 3,32]; p=0,0151
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanten Verbesserungen. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn. RR: Relatives Risiko				
p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Tabelle 4-71: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Gemcitabin n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Gemcitabin RR [95%-KI]; p-Wert
Tumorbedingte Symptome				
Dyspnoe	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0454)</i>			
	weiblich	68/142 (47,9)	18/68 (26,5)	1,81 [1,17; 2,79]; p=0,0071
	männlich	40/83 (48,2)	16/33 (48,5)	0,99 [0,66; 1,51]; p=0,9773
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0591)</i>			
	ECOG-PS=0	16/41 (39,0)	15/35 (42,9)	0,91 [0,53; 1,56]; p=0,7343
	ECOG-PS=1	92/184 (50,0)	19/66 (28,8)	1,74 [1,16; 2,61]; p=0,0077
Schlaflosigkeit	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1926)</i>			
	häufig	87/203 (42,9)	31/90 (34,4)	1,24 [0,90; 1,72]; p=0,1893
	selten	11/25 (44,0)	1/10 (10,0)	4,40 [0,65; 29,75]; p=0,1287
Schmerzen	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1732)</i>			
	ECOG-PS=0	13/42 (31,0)	12/35 (34,3)	0,90 [0,47; 1,72]; p=0,7555
	ECOG-PS=1	74/185 (40,0)	17/66 (25,8)	1,55 [0,99; 2,43]; p=0,0531
Therapieassoziierte Symptome				
Appetitverlust	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0516)</i>			
	weiblich	55/143 (38,5)	8/68 (11,8)	3,27 [1,65; 6,47]; p=0,0007
	männlich	26/84 (31,0)	8/33 (24,2)	1,28 [0,65; 2,53]; p=0,4829
Diarrhö	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1387)</i>			
	<65 Jahre	7/163 (4,3)	7/86 (8,1)	0,53 [0,19; 1,46]; p=0,2167
	≥65 Jahre	9/62 (14,5)	0/14 (0)	4,41 [0,27; 71,47]; p=0,2966
	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0436)</i>			
	weiblich	9/142 (6,3)	1/67 (1,5)	4,25 [0,55; 32,84]; p=0,1659
	männlich	7/83 (8,4)	6/33 (18,2)	0,46 [0,17; 1,28]; p=0,1372

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Gemcitabin	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+ Gemcitabin
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Übelkeit und Erbrechen	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1872)</i>			
	<65 Jahre	27/164 (16,5)	8/86 (9,3)	1,77 [0,84; 3,73]; p=0,1329
	≥65 Jahre	13/62 (21,0)	4/15 (26,7)	0,79 [0,30; 2,07]; p=0,6265
	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0029)</i>			
	weiblich	32/142 (22,5)	5/68 (7,4)	3,06 [1,25; 7,52]; p=0,0144
männlich	8/84 (9,5)	7/33 (21,2)	0,45 [0,18; 1,14]; p=0,0918	
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanten Verbesserungen. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn. RR: Relatives Risiko				
p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Operationalisierung: Verbesserung der Symptome, präspezifizierte Responderanalyse (Sensitivitätsanalyse)

Die präspezifizierte Responderanalyse zur Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung um 10 Punkte zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb des Beobachtungszeitraums), gemessen anhand der EORTC Fragebögen, wird in diesem Dossier als Sensitivitätsanalyse zur primären Responderanalyse (durchschnittliche Verbesserung um 10 Punkte über alle Beobachtungszeitpunkte) präsentiert. In Tabelle 4-72 werden die p-Werte der Interaktionstests zu dieser Sensitivitätsanalyse (präspezifizierten Responderanalyse) zusammengefasst. Einzelergebnisse für Subgruppen werden für die Sensitivitätsanalyse nicht dargestellt.

Tabelle 4-72: p-Werte der Interaktionstests für die Verbesserung der Symptomatik (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalyse), gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutationen		Ethnie ⁶
					häufig/ selten ⁴	Del 19/ L858R/ andere ⁵	
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	0,3454	0,4825	0,2644	0,0175	0,0358	0,0670
	LUX-Lung 6	0,3099	0,0528	0,4944	0,6507	0,1732	-
Fatigue	LUX-Lung 3	0,0255	0,4966	0,1296	0,4229	0,0416	0,9178
	LUX-Lung 6	0,3479	0,9343	0,5277	0,3691	0,5026	-
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	0,3630	0,2374	0,6844	0,7558	0,0515	0,7941
	LUX-Lung 6	0,0651	0,6960	0,2833	0,1158	0,2858	-
Schmerzen	LUX-Lung 3	0,1441	0,6026	0,1019	0,1289	0,2537	0,4686
	LUX-Lung 6	0,5361	0,4401	0,5312	0,9625	0,0620	-
Therapieassoziierte Symptome							
Appetitverlust	LUX-Lung 3	0,8649	0,1243	0,0673	0,1120	0,2690	0,3204
	LUX-Lung 6	0,2299	0,0641	0,6219	0,5912	0,0428	-
Diarrhö	LUX-Lung 3	0,7131	0,6802	0,6116	0,4181	0,7006	0,5692
	LUX-Lung 6	0,4144	0,0319	0,3159	0,8508	0,9671	-
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	0,4102	0,5958	0,5272	0,8881	0,8345	0,2398
	LUX-Lung 6	0,1938	0,0232	0,2512	0,2524	0,2062	-
Verstopfung	LUX-Lung 3	0,8935	0,1862	0,0835	0,8053	0,9029	0,3766
	LUX-Lung 6	0,3798	0,9633	0,3639	0,3617	0,5645	-
¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben Studententitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.							

Operationalisierung: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome

Neben der Verbesserung genereller Symptome einer Krebserkrankung, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30, wurde auch die Zeit bis zur Verschlechterung eben dieser Symptomatik als für die Nutzenbewertung relevante Operationalisierung dieses Endpunkts betrachtet. In Tabelle 4-73 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt in dieser Operationalisierung dargestellt.

Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), werden im Folgenden beschrieben und sind für die LUX-Lung 3 Studie in Tabelle 4-74 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-75 zusammengefasst.

Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutationen		Ethnie ⁶
					häufig/ selten ⁴	Del 19/ L858R/ andere ⁵	
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	0,0537	0,6361	0,8909	0,0022	0,0090	0,1957
	LUX-Lung 6	0,4933	0,9225	0,6495	0,9157	0,8473	-
Fatigue	LUX-Lung 3	0,0406	0,7769	0,2343	0,0321	0,0770	0,8704
	LUX-Lung 6	0,4362	0,5991	0,5200	0,1665	0,3423	-
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	0,3019	0,4721	0,7243	0,1155	0,1469	0,7918
	LUX-Lung 6	0,2183	0,5198	0,4471	0,1563	0,2496	-
Schmerzen	LUX-Lung 3	0,0020	0,6830	0,8308	0,1099	0,2632	0,2582
	LUX-Lung 6	0,1198	0,3243	0,3589	0,3653	0,2617	-
Therapieassoziierte Symptome							
Appetitverlust	LUX-Lung 3	0,7512	0,1442	0,7063	0,0225	0,0582	0,8411
	LUX-Lung 6	0,7695	0,4615	0,1178	0,5874	0,7188	-
Diarrhö	LUX-Lung 3	0,0423	0,7899	0,4555	0,2697	0,4709	0,9848
	LUX-Lung 6	0,5640	0,2890	0,2459	0,2317	0,4642	-
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	0,3607	0,2660	0,7983	0,1173	0,2189	0,3987
	LUX-Lung 6	0,3631	0,5510	0,4472	0,7492	0,9156	-
Verstopfung	LUX-Lung 3	0,7493	0,9791	0,0969	0,1297	0,1378	0,0324
	LUX-Lung 6	0,3305	0,9484	0,0133	0,3788	0,1355	-
¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch p-Werte des Interaktionsterms im Cox-PH-Modell p-Wert ≤0,2 fett und kursiv geschrieben p-Wert <0,05 fett geschrieben Studententitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation..							

Tumorbedingte Symptome

Dyspnoe

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe lag für die Gesamtpopulationen der Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber der Kombinationschemotherapie vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung häufig vs. selten (Interaktionstest: $p=0,0022$) sowie in der Kategorisierung Del 19 vs. L858R vs. andere (Interaktionstest: $p=0,0090$). Zudem ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest: $p=0,0537$) und Ethnie der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1957$).

Die Effektrichtung war in den Subgruppen nach EGFR-Mutation gegenläufig. Bei Patienten mit einer häufigen EGFR-Mutation (Del 19 oder L858R) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (HR [95%-KI]: =0,39 [0,27; 0,56]; $p<0,0001$). Bei Patienten mit seltenen Mutationen zeigte sich ein entgegengesetzter Trend, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (HR [95%-KI]: 2,84 [0,82; 9,83]; $p=0,0855$). Die statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression der Dyspnoe lag sowohl in der Subgruppe der Patienten mit Del 19 (HR [95%-KI]: 0,38 [0,23; 0,65]; $p=0,0002$) als auch L858R-Mutation (0,38 [0,22; 0,67]; $p=0,0004$) vor. In den Subgruppen nach Alter zeigten sich gleichgerichtete Effekte. Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib (HR [95%-KI]: 0,35 [0,22; 0,56]; $p<0,0001$), bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) war der beobachtete Unterschied nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,74 [0,43; 1,30]; $p=0,2944$). Ebenso zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib bei asiatischen Patienten (HR=0,42 [0,28; 0,62]; $p<0,0001$), während sich bei nicht-asiatischen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte (HR [95%-KI]: 0,75 [0,35; 1,62]; $p=0,4588$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich weder ein Beleg noch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Fatigue

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Fatigue lag sowohl für die Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch für die Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Afatinib vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0321$) sowie durch das Merkmal Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0406$). Zudem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutation, Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0770$).

Bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen (Del 19 oder L858R) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (HR [95%-KI]: 0,61 [0,45; 0,82]; $p=0,0009$). Bei Patienten mit einer seltenen Mutation deutete sich ein gegenläufiger Trend an, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (HR [95%-KI]: 1,56 [0,69; 3,51]; $p=0,2816$). In den Subgruppen Del 19 und L858R liegt die gleiche Effektrichtung vor, wobei in der größeren Subgruppe, also bei Patienten mit Del 19 EGFR-Mutation, ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed vorliegt (HR [95%-KI]: 0,55 [0,37; 0,80]; $p=0,0019$). Der Effekt bei Patienten mit L858R-Mutation ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,69 [0,43; 1,11]; $p=0,1220$), auch wenn der Effekt von einer ähnlichen Größenordnung ist. In der Subgruppe der Patienten mit anderen Mutationen lag eine umgekehrte Effektrichtung vor (HR [95%-KI]: 1,56 [0,69; 3,51]; $p=0,2816$). Für die Subgruppen nach Alter zeigte sich für die größere Subgruppe der jüngeren Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,53 [0,37; 0,76]; $p=0,0004$), während sich in der Subgruppe der älteren Patienten kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennen ließ (HR [95%-KI]: 0,99 [0,64; 1,51]; $p=0,9468$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Fatigue ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1665$). Bei gleicher Effektrichtung in den Subgruppen zeigten sich Unterschiede lediglich in der Größe des Effektes. Der Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin war in beiden Behandlungsgruppen statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,57 [0,42; 0,78]; $p=0,0003$ für häufige bzw. HR [95%-KI]: 0,24 [0,10; 0,62]; $p=0,0014$ für seltene Mutationstypen).

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit lag in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für die Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1155$) sowie in der Kategorisierung Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest:

p=0,1469). Die Effektrichtung in den Subgruppen Del 19 und andere Mutationen war entgegengesetzt, jedoch zeigten sich in keiner der betrachteten Subgruppen bzgl. des EGFR-Mutationstyps statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation, häufige vs. seltene, (Interaktionstest: p=0,1563). Die Effektrichtung war in beiden Subgruppen gleich und deutete auf einen Vorteil im Afatinib-Behandlungsarm hin – die beobachteten Unterschiede waren in beiden Subgruppen statistisch signifikant (häufige Mutationen: HR [95%-KI]: 0,49 [0,33; 0,73]; 0,0003 bzw. seltene Mutationen HR [95%-KI]: 0,26 [0,09; 0,77]; 0,0085).

Schmerzen

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik lag in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Für die Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: p=0,0020). Zudem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation häufig vs. selten (Interaktionstest: p=0,1099).

In der LUX-Lung 3 Studie war die Effektrichtung in den beiden Subgruppen nach Alter und EGFR-Mutation gegenläufig, mit Ausnahme der Subgruppe der Patienten unter 65 Jahren, in der mit Afatinib eine Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression gegenüber Cisplatin+Pemetrexed erreicht wurde (HR=0,55 [0,38; 0,79]; p=0,0012), erreichte keine der Subgruppen statistische Signifikanz.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: p=0,1198). Die Effektrichtung in den beiden Subgruppen war gleich und zugunsten von Afatinib. In der Subgruppe der älteren Patienten (≥ 65 Jahre) zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression (HR [95%-KI]: 0,45 [0,22; 0,93]; p=0,0273), während der Effekt in der Subgruppe der Patienten unter 65 Jahren nicht signifikant war (HR [95%-KI]: 0,74 [0,52; 1,05]; p=0,0883).

Therapieassoziierte Symptome

Appetitverlust

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust lag in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: p=0,0225). Für die Merkmale EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. andere) sowie das Geschlecht

ergaben sich Hinweise auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest: $p=0,0582$ bzw. $p=0,1442$). In den Subgruppen der Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen und seltenen EGFR-Mutationen zeigten sich entgegengesetzte Effekte. Bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen lag eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression des Appetitverlust vor (HR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,99]; $p=0,0410$), während bei Patienten mit seltenen Mutationen ein gegenläufiger Trend vorlag. Der beobachtete Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (HR=2,19 [0,87; 5,47]; $p=0,0872$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS der Patienten zu Studienbeginn. Bei Patienten mit keinen Einschränkungen im Allgemeinzustand (ECOG-PS 0) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,66 [0,37; 1,21]; $p=0,1754$), während sich bei Patienten mit einem ECOG-PS 1 ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber der Behandlung mit Cisplatin+Gemcitabin zeigte (HR [95%-KI]: 0,38 [0,27; 0,55]; $p<0,0001$).

Diarrhö

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Diarrhö lag in den Gesamtpopulationen der Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0423$). In beiden Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin, der bei älteren Patienten stärker ausgeprägt war: Patienten <65 Jahre: HR [95%-KI]: 5,19 [3,27; 8,23]; $p<0,0001$ und Patienten ≥ 65 Jahre: HR [95%-KI]: 16,03 [7,25; 35,45]; $p<0,0001$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich kein Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik bzgl. Übelkeit und Erbrechen lag für die Gesamtpopulation in beiden Studien (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6) ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber der Kombinationschemotherapie vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1173$). Bei Patienten mit einer häufigen EGFR-Mutation (Del 19 oder L858R) zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression der Symptomatik bei Afatinib gegenüber der Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,67]; $p<0,0001$), während es bei Patienten mit seltenen Mutationen keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab (HR [95%-KI]: 1,01 [0,43; 2,37]; $p=0,9823$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik bzgl. Übelkeit und Erbrechen gemäß EORTC QLQ-C30 kein Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Verstopfung

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Verstopfung lag in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. In der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die Ethnie der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0324$) sowie jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG-PS zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,0969$) und EGFR-Mutation in der Kategorisierung häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1297$) und Del 19 vs. L858R vs. andere (Interaktionstest: $p=0,1378$).

Bei nicht-asiatischen Patienten (HR [95%-KI]: 0,37 [0,19; 0,73]; $p=0,0027$) ergab sich mit Afatinib eine statistisch signifikante Verzögerung der Progression der Symptomatik gegenüber Cisplatin+Pemetrexed, während es bei asiatischen Patienten keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gibt (HR [95%-KI]: 0,89 [0,59; 1,35]; $p=0,5775$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0133$) sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation Del 19 vs. L858R vs. andere (Interaktionstest: $p=0,1355$).

Die Effektrichtung in den Subgruppen war gleich und wies auf einen Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin hin: Bei Patienten mit keinen Einschränkungen im Allgemeinzustand (ECOG-PS 0) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,78 [0,33; 1,83]; $p=0,5685$), während sich bei Patienten mit einem ECOG-PS von 1 ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin zeigte (HR [95%-KI]: 0,28 [0,19; 0,42]; $p<0,0001$). In den Subgruppen nach EGFR-Mutation zeigten sich konsistent statistisch signifikante Effekte zugunsten von Afatinib, die sich lediglich in ihrer Größe unterschieden: Del 19: HR [95%-KI]: 0,31 [0,18; 0,52]; $p<0,0001$, L858R: HR [95%-KI]: 0,52 [0,28; 0,97]; $p=0,0358$ und andere: HR [95%-KI]: 0,28 [0,10; 0,80]; $p=0,0113$.

Tabelle 4-74: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Pem- etrexed n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed HR [95%-KI]; p-Wert
Tumorbedingte Symptome				
Dyspnoe	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0022)</i>			
	häufig	68/204 (33,3)	52/104 (50,0)	0,39 [0,27; 0,56]; p<0,0001
	selten	15/26 (57,7)	3/11 (27,3)	2,84 [0,82; 9,83]; p=0,0855
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0090)</i>			
	L858R	29/91 (31,9)	24/47 (51,1)	0,38 [0,22; 0,67]; p=0,0004
	Del 19	39/113 (34,5)	28/57 (49,1)	0,38 [0,23; 0,64]; p=0,0002
	andere	15/26 (57,7)	3/11 (27,3)	2,84 [0,82; 9,83]; p=0,0855
	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0537)</i>			
	<65 Jahre	46/140 (32,9)	35/71 (49,3)	0,36 [0,23; 0,56]; p<0,0001
	≥65 Jahre	37/90 (41,1)	20/44 (45,5)	0,74 [0,43; 1,30]; p=0,2944
<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,1957)</i>				
asiatisch	62/166 (37,3)	45/83 (54,2)	0,42 [0,28; 0,62]; p<0,0001	
nicht-asiatisch	21/64 (32,8)	10/32 (31,3)	0,75 [0,35; 1,62]; p=0,4588	
Fatigue	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0321)</i>			
	häufig	124/204 (60,8)	72/104 (69,2)	0,61 [0,45; 0,82]; p=0,0009
	selten	22/26 (84,6)	8/11 (72,7)	1,56 [0,69; 3,51]; p=0,2816
	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0406)</i>			
	<65 Jahre	83/140 (59,3)	48/71 (67,6)	0,53 [0,37; 0,76]; p=0,0004
	≥65 Jahre	63/90 (70,0)	32/44 (72,7)	0,99 [0,64; 1,51]; p=0,9468
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0770)</i>			
	L858R	52/91 (57,1)	27/47 (57,4)	0,69 [0,43; 1,11]; p=0,1220
	Del 19	72/113 (63,7)	45/57 (78,9)	0,55 [0,37; 0,80]; p=0,0019
andere	22/26 (84,6)	8/11 (72,7)	1,56 [0,69; 3,51]; p=0,2816	

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Pem- etrexed n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed HR [95%-KI]; p-Wert
Schlaflosigkeit	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1155)</i>			
	häufig	96/204 (47,1)	40/104 (38,5)	0,86 [0,59; 1,24]; p=0,4139
	selten	18/26 (69,2)	5/11 (45,5)	2,08 [0,77; 5,63]; p=0,1419
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1469)</i>			
	L858R	45/91 (49,5)	17/47 (36,2)	1,10 [0,63; 1,92]; p=0,7446
	Del 19	51/113 (45,1)	23/57 (40,4)	0,70 [0,42; 1,16]; p=0,1607
	andere	18/26 (69,2)	5/11 (45,5)	2,08 [0,77; 5,63]; p=0,1419
Schmerzen	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1099)</i>			
	häufig	126/204 (61,8)	66/104 (63,5)	0,74 [0,55; 1,01]; p=0,0533
	selten	18/26 (69,2)	6/11 (54,5)	1,71 [0,67; 4,32]; p=0,2548
	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0020)</i>			
	<65 Jahre	81/140 (57,9)	46/71 (64,8)	0,55 [0,38; 0,79]; p=0,0012
	≥65 Jahre	63/90 (70,0)	26/44 (59,1)	1,46 [0,92; 2,31]; p=0,1064
Therapieassoziierte Symptome				
Appetitverlust	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0225)</i>			
	häufig	116/204 (56,9)	63/104 (60,6)	0,72 [0,53; 0,99]; p=0,0410
	selten	20/26 (76,9)	6/11 (54,5)	2,19 [0,87; 5,47]; p=0,0872
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0582)</i>			
	L858R	52/91 (57,1)	28/47 (59,6)	0,62 [0,38; 0,99]; p=0,0438
	Del 19	64/113 (56,6)	35/57 (61,4)	0,81 [0,53; 1,24]; p=0,3327
	andere	20/26 (76,9)	6/11 (54,5)	2,19 [0,87; 5,47]; p=0,0872
	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1442)</i>			
	weiblich	92/147 (62,2)	45/77 (58,4)	0,99 [0,69; 1,43]; p=0,9753
	männlich	44/83 (53,0)	24/38 (63,2)	0,57 [0,34; 0,95]; p=0,0286
Diarrhö	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0423)</i>			
	<65 Jahre	127/140 (90,7)	22/71 (31,0)	5,19 [3,27; 8,23]; p<0,0001
	≥65 Jahre	81/90 (90,0)	8/44 (18,2)	16,03 [7,25; 35,45]; p<0,0001
Übelkeit und Erbrechen	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1173)</i>			
	häufig	107/204 (52,5)	66/104 (63,5)	0,49 [0,36; 0,67]; p<0,0001
	selten	16/26 (61,5)	8/11 (72,7)	1,01 [0,43; 2,37]; p=0,9823

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Pem- etrexed n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed HR [95%-KI]; p-Wert
Verstopfung	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0324)</i>			
	asiatisch	80/166 (48,2)	32/83 (38,6)	0,89 [0,59; 1,35]; p=0,5775
	nicht-asiatisch	22/64 (34,4)	16/32 (50,0)	0,37 [0,19; 0,73]; p=0,0027
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0969)</i>			
	ECOG-PS=0	47/92 (51,1)	15/41 (36,6)	1,07 [0,59; 1,92]; p=0,8296
	ECOG-PS=1	55/138 (39,9)	33/73 (45,2)	0,56 [0,36; 0,87]; p=0,0088
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1297)</i>			
	häufig	85/204 (41,7)	42/104 (40,4)	0,65 [0,44; 0,94]; p=0,0219
	selten	17/26 (65,4)	6/11 (54,5)	1,34 [0,53; 3,42]; p=0,5325
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1378)</i>			
L858R	42/91 (46,2)	17/47 (36,2)	0,85 [0,48; 1,49]; p=0,5629	
Del 19	43/113 (38,1)	25/57 (43,9)	0,52 [0,31; 0,86]; p=0,0105	
andere	17/26 (65,4)	6/11 (54,5)	1,34 [0,53; 3,42]; p=0,5325	
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanten Verbesserungen. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zum Studienbeginn. HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression, p-Wert aus Logrank-Test				

Tabelle 4-75: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Gem- citabin n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin RR [95%-KI], p-Wert
Tumorbedingte Symptome				
Fatigue	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1665)</i>			
	häufig	122/216 (56,5)	67/108 (62,0)	0,57[0,42; 0,78]; p=0,0003
	selten	12/26 (46,2)	9/14 (64,3)	0,24[0,10; 0,62]; p=0,0014
Schlaflosigkeit	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1563)</i>			
	häufig	89/216 (41,2)	42/108 (38,9)	0,49 [0,33; 0,73]; p=0,0003
	selten	10/26 (38,5)	8/14 (57,1)	0,26 [0,09; 0,77]; p=0,0085

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Gem- citabin	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert	
Schmerzen	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1198)</i>				
	<65 Jahre	102/176 (58,0)	51/102 (50,0)	0,74 [0,52; 1,05]	p=0,0883
	≥65 Jahre	38/66 (57,6)	10/20 (50,0)	0,45 [0,22; 0,93]	p=0,0273
Therapieassoziierte Symptome					
Appetitverlust	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1178)</i>				
	ECOG-PS=0	26/48 (54,2)	24/41 (58,5)	0,66 [0,37; 1,21]; p=0,1754	
	ECOG-PS=1	99/194 (51,0)	51/81 (63,0)	0,38 [0,27; 0,55]; p<0,0001	
Verstopfung	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0133)</i>				
	ECOG-PS=0	18/48 (37,5)	10/41 (24,4)	0,78 [0,33; 1,83]	p=0,5685
	ECOG-PS=1	70/194 (36,1)	43/81 (53,1)	0,28 [0,19; 0,42] p<0,0001	
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1355)</i>				
	L858R	36/92 (39,1)	17/46 (37,0)	0,52 [0,28; 0,97] p=0,0358	
	Del 19	42/124 (33,9)	29/62 (46,8)	0,31 [0,18; 0,52] p<0,0001	
andere	10/26 (38,5)	7/14 (50,0)	0,28 [0,10; 0,80] p=0,0113		
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanten Verbesserungen. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zum Studienbeginn. RR: Relatives Risiko p-Wert <0,05 fett geschrieben					

Subgruppenanalysen: Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13

Die anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erfasste Symptomatik wurde in den Operationalisierungen Verbesserung der Symptomatik (Responderanalyse), Verbesserung der Symptomatik (präspezifizierte Responderanalyse) und Zeit bis zur Verschlechterung untersucht.

Operationalisierung: Verbesserung der Symptomatik, Responderanalyse

In Tabelle 4-76 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens in der Operationalisierung der Responderanalyse zur Verbesserung der Symptomatik für die Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 dargestellt. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind für die LUX-Lung 3 Studie in Tabelle 4-77 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-78 zu finden.

Tabelle 4-76: p-Werte der Interaktionstests für die Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutation		Ethnie ⁶
					häufig/ selten ⁴	Del 19/ L858R/ andere ⁵	
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	0,6939	0,0374	0,4481	0,0195	0,0571	0,5697
	LUX-Lung 6	0,5355	0,3539	0,3531	0,3762	0,3453	-
Bluthusten	LUX-Lung 3	0,3477	0,2602	0,3308	0,1172	0,2933	0,4240
	LUX-Lung 6	0,3369	0,2689	0,2095	0,9677	0,5780	-
Husten	LUX-Lung 3	0,0069	0,4767	0,0372	0,2174	0,4619	0,3599
	LUX-Lung 6	0,5146	0,7092	0,4610	0,1934	0,3100	-
Lungenkrebs-symptome	LUX-Lung 3	0,4459	0,0591	0,2663	0,0070	0,0247	0,9674
	LUX-Lung 6	0,5382	0,7415	0,5077	0,4854	0,7793	-
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	0,0838	0,3443	0,3592	0,9112	0,4131	0,5380
	LUX-Lung 6	0,9301	0,2275	0,8288	0,8278	0,7790	-
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	0,6663	0,0892	0,0912	0,2009	0,3427	0,0659
	LUX-Lung 6	0,1966	0,8920	0,3817	0,4938	0,3140	-
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	0,9846	0,8266	0,0990	0,6572	0,7135	0,2136
	LUX-Lung 6	0,8315	0,9854	0,7337	0,1302	0,1773	-
Therapieassoziierte Symptome							
Haarausfall	LUX-Lung 3	0,4648	0,3015	0,5870	0,8978	0,3613	0,5510
	LUX-Lung 6	0,9809	0,9329	0,4263	0,9555	0,9833	-
Mundschmerzen	LUX-Lung 3	0,4524	0,5519	0,7236	0,6454	0,2791	0,1852
	LUX-Lung 6	0,5174	0,1627	0,1061	0,3184	0,3536	-
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	0,2452	0,0853	0,3901	0,4845	0,2341	0,9650
	LUX-Lung 6	0,2656	0,9615	0,6925	0,9507	0,9906	-
Schluck- beschwerden	LUX-Lung 3	0,3353	0,3064	0,2156	0,7755	0,9234	0,1206
	LUX-Lung 6	0,8639	0,4303	0,7360	0,6376	0,3447	-
¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben Studententitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation..							

Tumorbedingte Symptome

Dyspnoe

Für den Endpunkt Verbesserung der Dyspnoe-Symptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 lagen sowohl in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie statistisch signifikante Vorteile von Afatinib gegenüber der Kombinationschemotherapie vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung häufig vs. selten (Interaktionstest: $p=0,0195$) sowie durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0374$). Zudem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung Del 19 vs. L858R vs. andere (Interaktionstest: $p=0,0571$).

Bei Patienten mit einer häufigen EGFR-Mutation (L858R oder Del 19) ist der Anteil der Patienten mit signifikanter Verbesserung der Symptomatik hinsichtlich der Dyspnoe statistisch signifikant größer als bei Patienten im Vergleichsarm (RR [95%-KI]: 1,95 [1,29; 2,94]; $p=0,0015$), dieser signifikante Vorteil für Afatinib lag sowohl bei Patienten mit Del 19-Mutation (RR [95%-KI]: 1,79 [1,09; 2,96]; $p=0,0219$) als auch bei Patienten mit L858R-Mutation vor (RR [95%-KI]: 2,27 [1,11; 4,67]; $p=0,0255$). Bei Patienten mit einer seltenen Mutation liegt ein umgekehrter Trend vor, der allerdings keine statistische Signifikanz erreichte (RR [95%-KI]: 0,57 [0,22; 1,48]; $p=0,2493$). Bei Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (RR [95%-KI]: 2,30 [1,36; 3,90]; $p=0,0020$). Bei Männern gibt es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,07 [0,63; 1,79]; $p=0,8112$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich kein Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Bluthusten

Für den Endpunkt Verbesserung des Bluthustens ließ sich in den Gesamtpopulationen der Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation häufig vs. selten (Interaktionstest: $p=0,1172$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich kein Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Husten

Für den Endpunkt Verbesserung der Husten-Symptomatik ließ sich in den Gesamtpopulationen der Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Afatinib nachweisen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0069$) sowie durch den ECOG-PS zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,0372$). Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) erlebte ein größerer Anteil der Patienten unter Afatinib eine relevante Verbesserung der Husten-Symptomatik im Vergleich zum Cisplatin+Pemetrexed-Arm (RR [95%-KI]: 2,13 [1,41; 3,21]; $p=0,0003$), während es bei älteren Patienten keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab. In den Subgruppen nach ECOG-PS deuteten die Ergebnisse in beiden Subgruppenkategorien auf einen Vorteil von Afatinib hin. Ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed zeigte sich bei Patienten ohne Einschränkungen des Allgemeinzustandes, ECOG-PS 0 (RR [95%-KI]: 2,60 [1,36; 4,98]; $p=0,0038$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Art der EGFR-Mutation häufig vs. selten (Interaktionstest: $p=0,1934$). Bei gleicher Effektrichtung in den Subgruppen ergab sich bei Patienten mit einer der häufigen EGFR-Mutationen ein signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (RR [95%-KI]: 1,47 [1,14; 1,88]; $p=0,0025$). Bei Patienten mit seltenen Mutationen erreichte der beobachtete Unterschied keine statistische Signifikanz (RR [95%-KI]: 3,4 [0,96; 12,09]; $p=0,0586$).

Lungenkrebs Symptome

Für den Endpunkt Verbesserung der Lungenkrebs Symptomatik (Responderanalyse) zeigte sich für die Gesamtpopulationen der LUX-Lung 3 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studien lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,007$) sowie in der Kategorisierung Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0247$). Zudem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0591$).

Die Effektrichtung in den Subgruppen der Patienten mit Del 19- und L858R-Mutation war gleich. Bei Patienten mit Del 19-Mutation zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Afatinib (RR [95%-KI]: 1,81 [1,07; 3,06]; $p=0,0267$), während der Unterschied in der L858R-Gruppe keine Signifikanz erreichte (RR [95%-KI]: 1,65 [0,83; 3,28]; $p=0,1547$), jedoch von der Größenordnung her ähnlich war. Der Effekt in der kleinen und sehr heterogenen Gruppe der Patienten mit anderen Mutationen war gegenläufig und wies auf einen signifikanten Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed hin (RR [95%-KI]: 0,29 [0,08; 0,99]; $p=0,0481$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich für keinen der untersuchten Faktoren ein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation.

Schmerzen (Arm/Schulter)

Für den Endpunkt Verbesserung der Schmerzen in Arm und Schulter lag sowohl in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber der Kombinationschemotherapie vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0838$). Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter erreichten im Afatinib-Arm statistisch signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der Symptomatik verglichen mit dem Vergleichsarm (RR [95%-KI]: 3,80 [1,20; 11,98]; $p=0,0228$). Mehr jüngere Patienten zeigten unter Afatinib eine Verbesserung als unter Cisplatin+Pemetrexed. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,30 [0,80; 2,13]; $p=0,2876$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich kein Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Schmerzen (Brust)

Für den Endpunkt Verbesserung der Schmerzen im Brustbereich ließ sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachweisen. In der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0892$), ECOG-PS zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,0912$) und Ethnie (Interaktionstest: $p=0,0659$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1966$). Bei gleicher Effektrichtung zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin bei Patienten im Alter unter 65 Jahren (RR [95%-KI]: 1,49 [1,04; 2,11]; $p=0,0281$). Der Unterschied bei älteren Patienten war nicht signifikant (RR [95%-KI]: 5,11 [0,75; 34,74]; $p=0,0952$), jedoch bedeutend größer.

Schmerzen (andere)

Für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik bzgl. anderer Schmerzen ließ sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachweisen. In der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie lag ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den ECOG-PS zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,0990$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in beiden Kategorisierungen (Interaktionstest: $p=0,1302$ für häufig vs.

selten bzw. $p=0,1773$ für Del 19 vs. L858R vs. andere). Die Effekte waren gleichgerichtet, aber in keiner der einzeln betrachteten Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Therapieassoziierte Symptome

Haarausfall

Für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik bzgl. Haarausfall fanden sich in keiner der beiden Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Hinweise oder Belege für eine Effektmodifikation. In der Gesamtpopulation der Studie LUX-Lung 6 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber der Cisplatin+Gemcitabin.

Mundschmerzen

Für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik bzgl. Mundschmerzen ließ sich in den Gesamtpopulationen keiner der beiden Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Ethnie (Interaktionstest: $p=0,1852$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht und ECOG-PS der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1627$ bzw. $p=0,1061$).

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt Verbesserung der Symptomatik der peripheren Neuropathie ließ sich in den Gesamtpopulationen der beiden Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0853$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich kein Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Schluckbeschwerden

Für den Endpunkt Verbesserung von Schluckbeschwerden ließ sich in den Gesamtpopulationen der Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachweisen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Ethnie (Interaktionstest: $p=0,1206$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich kein Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Tabelle 4-77: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Peme- trexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert	
Tumorbedingte Symptome					
Dyspnoe	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0195)</i>				
	häufig	83/195 (42,6)	21/96 (21,9)	1,95 [1,29; 2,94]	p=0,0015
	selten	6/23 (26,1)	5/11 (45,5)	0,57 [0,22; 1,48]	p=0,2493
	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0374)</i>				
	weiblich	59/140 (42,1)	13/71 (18,3)	2,30 [1,36; 3,90]	p=0,0020
	männlich	30/78 (38,5)	13/36 (36,1)	1,07 [0,63; 1,79]	p=0,8112
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0571)</i>				
	L858R	35/88 (39,8)	7/40 (17,5)	2,27 [1,11; 4,67]	p=0,0255
	Del 19	48/107 (44,9)	14/56 (25,0)	1,79 [1,09; 2,96]	p=0,0219
Andere	6/23 (26,1)	5/11 (45,5)	0,57 [0,22; 1,48]	p=0,2493	
Bluthusten	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1172)</i>				
	häufig	22/195 (11,3)	8/96 (8,3)	1,35 [0,63; 2,93]	p=0,4415
	selten	2/23 (8,7)	3/11 (27,3)	0,32 [0,06; 1,64]	p=0,1715
Husten	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0069)</i>				
	<65 Jahre	82/135 (60,7)	18/63 (28,6)	2,13 [1,41; 3,21]	p=0,0003
	≥65 Jahre	39/83 (47,0)	20/42 (47,6)	0,99 [0,67; 1,46]	p=0,9467
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0372)</i>				
	ECOG-PS=0	47/88 (53,4)	8/39 (20,5)	2,60 [1,36; 4,98]	p=0,0038
	ECOG-PS=1	74/130 (56,9)	30/66 (45,5)	1,25 [0,92; 1,70]	p=0,1464
Lungenkrebs- symptome	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0247)</i>				
	L858R	29/88 (33,0)	8/40 (20,0)	1,65 [0,83; 3,28]	p=0,1547
	Del 19	45/107 (42,1)	13/56 (23,2)	1,81 [1,07; 3,06]	p=0,0267
	andere	3/23 (13,0)	5/11 (45,5)	0,29 [0,08; 0,99]	p=0,0481
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0070)</i>				
	häufig	74/195 (37,9)	21/96 (21,9)	1,73 [1,14; 2,64]	p=0,0099
	selten	3/23 (13,0)	5/11 (45,5)	0,29 [0,08; 0,99]	p=0,0481
	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0591)</i>				
	weiblich	53/140 (37,9)	14/71 (19,7)	1,92 [1,15; 3,21]	p=0,0131
	männlich	24/78 (30,8)	12/36 (33,3)	0,92 [0,52; 1,63]	p=0,7829

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Peme- trexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert	
Schmerzen (Arm Schulter)	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0838)</i>				
	<65 Jahre	44/135 (32,6)	16/64 (25,0)	1,30 [0,80; 2,13]	p=0,2876
	≥65 Jahre	22/83 (26,5)	3/43 (7,0)	3,80 [1,21; 11,98]	p=0,0228
Schmerzen (Brust)	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0892)</i>				
	weiblich	60/140 (42,9)	20/71 (28,2)	1,52 [1,00; 2,31]	p=0,0490
	männlich	31/78 (39,7)	16/36 (44,4)	0,89 [0,57; 1,41]	p=0,6310
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0912)</i>				
	ECOG-PS=0	29/88 (33,0)	15/40 (37,5)	0,88 [0,53; 1,45]	p=0,6117
	ECOG-PS=1	62/130 (47,7)	21/67 (31,3)	1,52 [1,02; 2,26]	p=0,0385
	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0659)</i>				
	asiatisch	68/158 (43,0)	32/79 (40,5)	1,06 [0,77; 1,47]	p=0,7105
	nicht-asiatisch	23/60 (38,3)	4/28 (14,3)	2,68 [1,03; 7,03]	p=0,0235
Schmerzen (andere)	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0990)</i>				
	ECOG-PS=0	27/83 (32,5)	8/40 (20,0)	1,63 [0,81; 3,25]	p=0,1689
	ECOG-PS=1	39/124 (31,5)	22/58 (37,9)	0,83 [0,55; 1,26]	p=0,3814
Therapieassoziierte Symptome					
Mundschmerzen	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,1852)</i>				
	asiatisch	10/158 (6,3)	8/79 (10,1)	0,62 [0,26; 1,52]	p=0,2992
	nicht-asiatisch	6/58 (10,3)	1/27 (3,7)	2,79 [0,35; 22,07]	p=0,3026
Periphere Neuropathie	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0853)</i>				
	weiblich	14/140 (10,0)	3/71 (4,2)	2,37 [0,70; 7,97]	p=0,1642
	männlich	8/78 (10,3)	6/36 (16,7)	0,62 [0,23; 1,64]	p=0,3326
Schluckbe- schwerden	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,1206)</i>				
	asiatisch	11/158 (7,0)	11/79 (13,9)	0,5 [0,23; 1,10]	p=0,0823
	nicht-asiatisch	6/60 (10,0)	1/28 (3,6)	2,8 [0,35; 22,17]	p=0,3020
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanten Verbesserungen. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn. RR: Relatives Risiko					
p-Wert <0,05 fett geschrieben					

Tabelle 4-78: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Gem- citabin n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin RR [95%-KI], p-Wert
Tumorbedingte Symptome				
Husten	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1934)</i>			
	häufig	134/203 (66,0)	41/91 (45,1)	1,47 [1,14; 1,88] p=0,0025
	selten	17/25 (68,0)	2/10 (20,0)	3,4 [0,96; 12,09] p=0,0586
Schmerzen (Brust)	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1966)</i>			
	<65 Jahre	76/163 (46,6)	27/86 (31,4)	1,49 [1,04; 2,11] p=0,0281
	≥65 Jahre	23/63 (36,5)	1/14 (7,1)	5,11 [0,75; 34,74] p=0,0952
Schmerzen (andere)	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1302)</i>			
	häufig	63/192 (32,8)	21/84 (25,0)	1,31 [0,86; 2,00] p=0,2067
	selten	13/23 (56,5)	1/10 (10,0)	5,65 [0,85; 37,55] p=0,0730
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1773)</i>			
	Del 19	34/111 (30,6)	14/50 (28,0)	1,09 [0,65; 1,85] p=0,7376
	L858R	29/81 (35,8)	7/34 (20,6)	1,74 [0,85; 3,58] p=0,1329
andere	13/23 (56,5)	1/10 (10,0)	5,65 [0,85; 37,55] p=0,0730	
Therapieassoziierte Symptome				
Mundschmerzen	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1627)</i>			
	weiblich	12/144 (8,3)	6/67 (9,0)	0,93 [0,36; 2,37] p=0,8802
	männlich	8/83 (9,6)	0/33 (0,0)	6,82 [0,40; 114,87] p=0,1827
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1061)</i>			
	ECOG-PS=0	5/42 (11,9)	0/35 (0,0)	9,19 [0,53; 160,53] p=0,1286
ECOG-PS=1	15/185 (8,1)	6/65 (9,2)	0,88 [0,36; 2,17] p=0,7785	
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanten Verbesserungen. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn. RR: Relatives Risiko				
p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Operationalisierung: Verbesserung der Symptomatik, präspezifizierte Responderanalyse (Sensitivitätsanalyse)

Die präspezifizierte Responderanalyse zur Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung um 10 Punkte zu mindestens einem Zeitpunkt innerhalb des Beobachtungszeitraums), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens wird in diesem Dossier als Sensitivitätsanalyse zur primären Responderanalyse (durchschnittliche Verbesserung um 10 Punkte über alle Beobachtungszeitpunkte) präsentiert. In Tabelle 4-83 wurden die p-Werte der Interaktionstests zu dieser Sensitivitätsanalyse (präspezifizierten Responderanalyse) zusammengefasst. Einzelergebnisse für Subgruppen werden hierfür nicht dargestellt.

Tabelle 4-79: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Symptomatik nach Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalysen) aus RCT (Erstlinie)

Symptom	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutationen		Ethnie ⁶
					häufig/ selten ⁴	Del 19/ L858R/ andere ⁵	
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	0,5700	0,0469	0,4603	0,0131	0,0452	0,2143
	LUX-Lung 6	0,7639	0,9875	0,5597	0,8209	0,6730	-
Bluthusten	LUX-Lung 3	0,3477	0,2602	0,3308	0,1172	0,2933	0,4240
	LUX-Lung 6	0,3369	0,2689	0,2095	0,9677	0,5780	-
Husten	LUX-Lung 3	0,1369	0,2006	0,1808	0,5858	0,7085	0,2918
	LUX-Lung 6	0,3830	0,1444	0,1529	0,8757	0,9785	-
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	0,6850	0,1480	0,3171	0,3981	0,4807	0,1990
	LUX-Lung 6	0,9164	0,4328	0,5704	0,1751	0,3980	-
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	0,4418	0,0855	0,1578	0,2756	0,5099	0,1187
	LUX-Lung 6	0,2568	0,5990	0,1345	0,8417	0,1176	-
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	0,8980	0,8399	0,1447	0,1588	0,2636	0,1433
	LUX-Lung 6	0,5928	0,8243	0,2627	0,0969	0,1974	-
Therapieassoziierte Symptome							
Haarausfall	LUX-Lung 3	0,9556	0,7765	0,7533	0,2212	0,4040	0,3026
	LUX-Lung 6	0,3720	0,6822	0,6177	0,6698	0,8334	-
Mundschmerzen	LUX-Lung 3	0,9837	0,8087	0,9669	0,7461	0,5283	0,6396
	LUX-Lung 6	0,4118	0,3351	0,3064	0,0979	0,2111	-
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	0,5148	0,4156	0,9372	0,4577	0,0295	0,5762
	LUX-Lung 6	0,4505	0,5649	0,7891	0,8828	0,9884	-
Schluck- beschwerden	LUX-Lung 3	0,9466	0,2067	0,3781	0,7723	0,8121	0,0755
	LUX-Lung 6	0,5317	0,9926	0,9630	0,4026	0,3793	-
¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR p-Wert ≤0,2 fett und kursiv geschrieben p-Wert <0,05 fett geschrieben Studientitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation..							

Operationalisierung: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome

Neben der Verbesserung spezifischer Symptome bei Lungenkrebs, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13, wurde auch die Zeit bis zur Verschlechterung eben dieser Symptomatik als für die Nutzenbewertung relevante Operationalisierung dieses Endpunkts betrachtet. In Tabelle 4-80 sind die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt in dieser Operationalisierung dargestellt.

Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests $<0,2$), werden im Folgenden beschrieben und sind für die LUX-Lung 3 Studie in Tabelle 4-81 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-82 zusammengefasst.

Tabelle 4-80: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutationen		Ethnie ⁶
					häufig/ selten ⁴	Del 19/ L858R/ andere ⁵	
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	0,2543	0,5811	0,8338	0,0026	0,0092	0,1818
	LUX-Lung 6	0,9635	0,1866	0,3304	0,8634	0,5103	-
Bluthusten	LUX-Lung 3	0,5826	0,5030	0,6915	0,1827	0,3527	0,3498
	LUX-Lung 6	0,3928	0,8592	0,4658	0,3523	0,5891	-
Husten	LUX-Lung 3	0,0977	0,2880	0,9926	0,1156	0,1562	0,8379
	LUX-Lung 6	0,8823	0,0685	0,4415	0,8256	0,3525	-
Lungenkrebs-symptome	LUX-Lung 3	0,4750	0,7995	0,9775	0,0752	0,1972	0,4577
	LUX-Lung 6	0,5947	0,1854	0,9087	0,7511	0,6400	-
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	0,8464	0,1154	0,4149	0,7645	0,6992	0,9660
	LUX-Lung 6	0,2132	0,8990	0,6487	0,2510	0,2627	-
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	0,1634	0,8721	0,6583	0,0508	0,1495	0,5648
	LUX-Lung 6	0,3869	0,5862	0,4525	0,1474	0,3486	-
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	0,5049	0,7050	0,2989	0,3296	0,2407	0,4150
	LUX-Lung 6	0,3262	0,6075	0,4058	0,0437	0,1273	-
Therapieassoziierte Symptome							
Haarausfall	LUX-Lung 3	0,7244	0,4190	0,0278	0,5049	0,6018	0,5976
	LUX-Lung 6	0,0400	0,9562	0,1541	0,7929	0,4503	-
Mundschmerzen	LUX-Lung 3	0,6314	0,5127	0,4845	0,6697	0,8397	0,9751
	LUX-Lung 6	0,5557	0,2542	0,2068	0,6892	0,9074	-
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	0,0937	0,9563	0,6890	0,9137	0,8429	0,6328
	LUX-Lung 6	0,7233	0,1985	0,3243	0,2460	0,5043	-
Schluck- beschwerden	LUX-Lung 3	0,1298	0,4645	0,9719	0,6691	0,0934	0,7749
	LUX-Lung 6	0,0244	0,2324	0,0891	0,3879	0,2624	-
¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch p-Werte des Interaktionsterms der Cox-Regression p-Wert <0,05 fett geschrieben p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben Studententitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation..							

Tumorbedingte Symptome

Dyspnoe

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe-Symptomatik zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein signifikanter Vorteil von Afatinib.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0026$) bzw. Del 19 vs. L858R vs. andere (Interaktionstest: $p=0,0092$). Zudem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie (Interaktionstest: $p=0,1818$).

Bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen (Del 19 oder L858R) zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe im Afatinib-Arm gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (HR=0,55 [0,40; 0,76]; $p=0,0003$). Bei Patienten mit seltenen Mutationen deutete sich ein gegenläufiger Trend an, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (HR=2,37 [0,96; 5,85]; $p=0,0549$). In den Subgruppen Del 19 und L858R liegt die gleiche Effektrichtung vor und auch die Größenordnung der Effekte war ähnlich. Sowohl bei Patienten mit Del 19 EGFR-Mutation als auch bei Patienten mit L858R-Mutation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (HR=0,62 [0,39; 0,96]; $p=0,0313$ bzw. 0,48 [0,30; 0,78]; $p=0,0026$). Bei asiatischen Patienten zeigte sich eine Verlängerung der Zeit bis zur Progression der Dyspnoe (HR=0,57 [0,41; 0,81]; $p=0,0017$), während es bei nicht-asiatischen Patienten keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab (HR=1,00 [0,53; 1,89]; $p=0,9971$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,1866$). Bei gleicher Effektrichtung in den Subgruppen lag bei Frauen eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression der Dyspnoe vor (HR=0,48 [0,33; 0,70]; $p<0,0001$), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war bei Männern statistisch nicht signifikant (HR=0,65 [0,38; 1,12]; $p=0,1156$).

Bluthusten

Für die Zeit bis zur Progression des Bluthustens zeigte sich in den Gesamtpopulationen der Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation häufig vs. selten (Interaktionstest: $p=0,1827$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich für keinen der untersuchten Faktoren ein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation.

Husten

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Hustens wurde sowohl in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein signifikanter Vorteil von Afatinib gezeigt.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: $p=0,0977$) sowie durch die EGFR-Mutation (Interaktionstest: $p=0,1156$ für häufig vs. selten bzw. $p=0,1562$ für Del 19 vs. L858R vs. andere). In den Subgruppen bzgl. Alter zeigten sich gleichgerichtete Effekte zugunsten von Afatinib. In der Subgruppe der jüngeren Patienten (<65 Jahre) war der Unterschied statistisch signifikant. Bei Patienten mit einer häufigen EGFR-Mutation ergab sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Husten-Symptomatik verglichen mit der Cisplatin+Pemetrexed-Gruppe (HR=0,50 [0,33; 0,75]; $p=0,0007$). Bei Patienten mit einer seltenen EGFR-Mutation zeigte sich ein gegenläufiger Effekt, der jedoch nicht statistisch signifikant war (HR=1,12 [0,43; 2,91]; $p=0,822$). Die Effektrichtung in den Subgruppen Del 19 und L858R war gleich und zugunsten von Afatinib, statistische Signifikanz erreichte der Effekt in der Gruppe der Patienten mit Del 19-Mutation.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0685$). Die Effektrichtung war in den beiden Subgruppen gleich. Bei Frauen zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Hustens gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (HR [95%-KI]: 0,37 [0,22; 0,62]; $p<0,0001$), während es bei Männern keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab (HR [95%-KI]: 0,66 [0,31; 1,40]; $p=0,2714$).

Lungenkrebs Symptome

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Lungenkrebs Symptome zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein signifikanter Vorteil von Afatinib.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation (Interaktionstest: $p=0,0752$ für häufig vs. selten bzw. $p=0,1972$ für Del 19 vs. L858R vs. andere).

Die Effektrichtung war in der Del 19-Gruppe und der L858R-Gruppe gleich. Bei Patienten mit Del 19-Mutation zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression der Lungenkrebs Symptomatik (HR [95%-KI]: 0,49 [0,27; 0,90]; $p=0,0185$), während die Verlängerung bei Patienten mit L858R-Mutation nicht signifikant war (HR [95%-KI]: 0,55 [0,29; 1,06]; $p=0,0691$), jedoch von der Größenordnung gleich. Zusammengefasst zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit häufigen Mutationen (Del 19 oder L858R) eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Progression der Lungensymptomatik (HR [95%-KI]: 0,51 [0,33; 0,79]; $p=0,0022$). In der kleinen und sehr heterogenen Gruppe der Patienten mit anderen Mutationen zeigte sich ein gegenläufiger Trend, der aber nicht signifikant war (HR [95%-KI]: 1,55 [0,50; 4,80]; $p=0,4475$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1854$). Bei gleichgerichteten und in beiden Subgruppen signifikanten Effekten zugunsten von Afatinib war der Effekt in der Subgruppe der weiblichen Patienten etwas größer (HR [95%-KI]: 0,22 [0,13; 0,37]; $p<0,0001$ bei Frauen und HR [95%-KI]: 0,29 [0,14; 0,62]; $p=0,0006$ bei Männern).

Schmerzen (Arm/Schulter)

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen in Arm und Schulter zeigte sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib vorlag.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1154$).

In der In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich für keinen der untersuchten Faktoren ein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation.

Schmerzen (Brust)

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen in der Brust wurde sowohl in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein signifikanter Vorteil von Afatinib gezeigt.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1634$), durch die EGFR-Mutation häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0508$) sowie durch die EGFR-Mutation Del 19 vs. L858R vs. andere (Interaktionstest: $p=0,1495$). Bei Patienten mit einer der beiden häufigen Mutationen (Del 19 / L858R) zeigte sich mit Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed eine Verzögerung der Verschlechterung von Schmerzen in der Brust (HR [95%-KI]: 0,56 [0,38; 0,83]; $p=0,0508$ bzw. HR [95%-KI]: 2,12 [0,59; 7,65]; $p=0,2380$). Der Effekt in der Gruppe der Patienten mit Del 19-Mutation und L858R-Mutation war gleichgerichtet, von gleicher Größe und in beiden Fällen statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,56 [0,32; 0,98]; $p=0,0393$ bzw. 0,56 [0,32; 0,98]; $p=0,0413$). Bei Patienten unter 65 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (HR [95%-KI]: 0,53 [0,32; 0,87]; $p=0,0108$). Bei Patienten ≥ 65 Jahre ist der Unterschied nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,88 [während bei Patienten mit anderen Mutationen ein gegenläufiger Trend vorliegt (HR [95%-KI]: 0,50; 1,53]; $p=0,6490$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1474$). Bei Patienten mit einer der beiden häufigen Mutationen (Del 19/L858R) zeigte sich mit Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Progression von Schmerzen in der Brust (HR [95%-KI]: 0,47 [0,32; 0,70]; $p=0,0001$). Bei Patienten mit anderen Mutationen lag ein gegenläufiger Trend vor (HR [95%-KI]: 1,54 [0,33; 7,23]; $p=0,5794$).

Schmerzen (andere)

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung von anderen Schmerzen konnte in den Gesamtpopulationen der Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich weder ein Hinweis noch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutation in der Kategorisierung häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0437$), sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1273$). Während es bei Patienten mit Del 19 oder L858R-Mutation keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab, zeigte sich bei Patienten mit anderen Mutationen eine Verlängerung der Zeit bis zu Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (andere Schmerzen) (HR [95%-KI]: 0,32 [0,12; 0,91]; 0,0242) durch Afatinib.

Therapieassoziierte Symptome

Haarausfall

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Haarausfalls wurde sowohl in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein signifikanter Vorteil von Afatinib gezeigt (Tabelle 4-37).

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,0278$). Die Effektrichtung in den Subgruppen war gleich. Bei Patienten mit einem ECOG-PS 0 liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed vor (HR [95%-KI]: 0,44 [0,28; 0,68]; $p=0,0002$), während es bei Patienten mit ECOG-PS 1 keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gibt (HR [95%-KI]: 0,79 [0,55; 1,13]; $p=0,1955$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0400$) sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,1541$). In allen Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin. In den Subgruppen nach Alter zeigte sich in der Subgruppe der älteren Patienten ein größerer Effekt zugunsten von Afatinib (HR [95%-KI]: 0,14 [0,07; 0,28]; $p<0,0001$) als bei den jüngeren Patienten (HR [95%-KI]: 0,32 [0,23; 0,44]; $p<0,0001$). Bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG-PS 1) war der Vorteil von Afatinib gegenüber der Chemotherapie stärker ausgeprägt (HR [95%-KI]: 0,25 [0,18; 0,35]; $p<0,0001$) als bei Patienten mit ECOG-PS 0 (HR [95%-KI]: 0,34 [0,19; 0,62]; $p=0,0002$).

Periphere Neuropathie

Für die Zeit bis zur Verschlechterung einer peripheren Neuropathie zeigte sich in der Gesamtpopulation der Studie LUX-Lung 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

den Behandlungsgruppen. In der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Ungunsten von Afatinib vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0937$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1985$). Bei weiblichen Patienten zeigte sich ein signifikanter Effekt zu Ungunsten von Afatinib (HR [95%-KI]: 1,85 [1,25; 2,75]; $p=0,0019$), während in der Gruppe der männlichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag (HR [95%-KI]: 1,14 [0,66; 1,98]; $p=0,636$).

Schluckbeschwerden

Für die Zeit bis zur Verschlechterung von Schluckbeschwerden wurde sowohl in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie als auch in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein signifikanter Nachteil von Afatinib gezeigt.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1298$) sowie durch die EGFR-Mutation (Interaktionstest: $p=0,0934$). Die Effektrichtung ist in allen Subgruppen gleich und deutet auf einen Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed hin. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter sowie bei Patienten mit einer L858R-Mutation war die Zeit bis zur Progression der Schluckbeschwerden signifikant verkürzt gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (HR [95%-KI]: 2,48 [1,45; 4,25]; $p=0,0006$ bzw. HR [95%-KI]: 3,07 [1,65; 5,72]; $p=0,0002$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0244$) sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,0891$). Die Effekte deuteten in allen Subgruppen auf einen Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin hin. Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) sowie bei Patienten mit einem ECOG-PS 0 zeigte sich im Afatinib-Arm eine kürzere Zeit bis zur Verschlechterung der Schluckbeschwerden (HR [95%-KI]: 1,86 [1,19; 2,91]; $p=0,0059$ bzw. HR [95%-KI]: 2,53 [1,23; 5,21]; $p=0,0090$).

Tabelle 4-81: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N	Cisplatin+Peme- trexed n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed HR [95%-KI]; p-Wert
Tumorbedingte Symptome				
Dyspnoe	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0026)</i>			
	häufig	96/204	61/104	0,55 [0,40; 0,77]; p=0,0003
	selten	22/26	6/11	2,37 [0,96; 5,85]; p=0,0549
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0092)</i>			
	L858R	42/91	28/47	0,48 [0,30; 0,78]; p=0,0026
	Del 19	54/113	33/57	0,62 [0,39; 0,96]; p=0,0313
	andere	22/26	6/11	2,37 [0,96; 5,85]; p=0,0549
<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,1818)</i>				
asiatisch	87/166	53/83	0,58 [0,41; 0,81]; p=0,0017	
nicht-asiatisch	31/64	14/32	1,00 [0,53; 1,89]; p=0,9971	
Bluthusten	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1827)</i>			
	häufig	34/204	9/104	1,28 [0,61; 2,69]; p=0,5152
	selten	11/26	2/11	3,61 [0,80; 16,44]; p=0,0758
Husten	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0977)</i>			
	<65 Jahre	43/140	27/71	0,40 [0,24; 0,66]; p=0,0002
	≥65 Jahre	35/90	17/44	0,86 [0,48; 1,55]; p=0,6220
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1156)</i>			
	häufig	64/204	38/104	0,50 [0,33; 0,75]; p=0,0007
	selten	14/26	6/11	1,12 [0,43; 2,91]; p=0,8220
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1562)</i>			
L858R	29/91	15/47	0,65 [0,35; 1,22]; p=0,1795	
Del 19	35/113	23/57	0,40 [0,23; 0,71]; p=0,0012	
andere	14/26	6/11	1,12 [0,43; 2,91]; p=0,8220	
Lungenkrebs- symptome	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0752)</i>			
	häufig	55/204	34/104	0,51 [0,33; 0,79]; p=0,0022
	selten	12/26	4/11	1,55 [0,50; 4,81]; p=0,4475
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1972)</i>			
	L858R	24/91	15/47	0,55 [0,29; 1,06]; p=0,0691
Del 19	31/113	19/57	0,49 [0,27; 0,90]; p=0,0185	
andere	12/26	4/11	1,55 [0,50; 4,81]; p=0,4475	

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Peme- trexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed
		n/N	n/N	HR [95%-KI]; p-Wert
Schmerzen (Arm/ Schulter)	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1154)</i>			
	weiblich	65/147	31/77	0,77 [0,50; 1,19]; p=0,2396
	männlich	44/83	12/38	1,34 [0,70; 2,56]; p=0,3727
Schmerzen (Brust)	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1634)</i>			
	<65 Jahre	42/140	26/71	0,53 [0,32; 0,87]; p=0,0108
	≥65 Jahre	37/90	19/44	0,88 [0,50; 1,53]; p=0,6490
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0508)</i>			
	häufig	68/204	42/104	0,56 [0,38; 0,83]; p=0,0034
	selten	11/26	3/11	2,13 [0,59; 7,65]; p=0,2380
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1495)</i>			
	L858R	31/91	21/47	0,56 [0,32; 0,98]; p=0,0413
	Del 19	37/113	21/57	0,56 [0,32; 0,98]; p=0,0393
andere	11/26	3/11	2,13 [0,59; 7,65]; p=0,2380	
Therapieassoziierte Symptome				
Haarausfall	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0278)</i>			
	ECOG-PS=0	57/92	32/41	0,44 [0,28; 0,68]; p=0,0002
	ECOG-PS=1	97/138	45/73	0,79 [0,55; 1,13]; p=0,1955
Periphere Neuropathie	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0937)</i>			
	<65 Jahre	88/140	38/71	0,98 [0,66; 1,44]; p=0,8971
	≥65 Jahre	67/90	26/44	1,63 [1,03; 2,57]; p=0,0346
Schluckbe- schwerden	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1298)</i>			
	<65 Jahre	79/140	26/71	1,46 [0,93; 2,27]; p=0,0965
	≥65 Jahre	63/90	17/44	2,48 [1,45; 4,25]; p=0,0006
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0934)</i>			
	L858R	61/91	12/47	3,07 [1,65; 5,72]; p=0,0002
	Del 19	66/113	25/57	1,31 [0,82; 2,09]; p=0,2584
andere	15/26	6/11	1,39 [0,54; 3,59]; p=0,4982	
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verschlechterung. Als relevante Verschlechterung galt die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn. HR = Hazard Ratio aus Cox-Regression, p-Wert aus Logrank-Test.				
p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Tabelle 4-82: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Gem- citabin n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin HR [95%-KI]; p-Wert
Tumorbedingte Symptome				
Dyspnoe	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1866)</i>			
	weiblich	85/155	49/83	0,48 [0,33; 0,70]; p<0,0001
	männlich	50/87	20/39	0,65 [0,38; 1,12]; p=0,1156
Husten	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0685)</i>			
	weiblich	45/155	29/83	0,37 [0,22; 0,62]; p<0,0001
	männlich	32/87	10/39	0,66 [0,31; 1,40]; p=0,2714
Lungenkrebs- symptome	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1854)</i>			
	weiblich	38/155	33/83	0,22 [0,13; 0,37]; p<0,0001
	männlich	26/87	13/39	0,29 [0,14; 0,62]; p=0,0006
Schmerzen (Brust)	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1474)</i>			
	häufig	84/216	43/108	0,47 [0,32; 0,70]; p=0,0001
	selten	9/26	2/14	1,54 [0,33; 7,23]; p=0,5794
Schmerzen (andere)	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0437)</i>			
	häufig	103/216	34/108	0,92 [0,62; 1,37]; p=0,6804
	selten	9/26	7/14	0,32 [0,12; 0,90]; p=0,0242
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1273)</i>			
	L858R	41/92	13/46	0,96 [0,50; 1,82]; p=0,8964
	Del 19	62/124	21/62	0,93 [0,55; 1,55]; p=0,7711
andere	9/26	7/14	0,32 [0,12; 0,90]; p=0,0242	
Therapieassoziierte Symptome				
Haarausfall	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0400)</i>			
	<65 Jahre	103/176	74/102	0,32 [0,24; 0,44]; p<0,0001
	≥65 Jahre	34/66	13/20	0,14 [0,07; 0,28]; p<0,0001
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1541)</i>			
	ECOG-PS=0	27/48	26/41	0,34 [0,19; 0,62]; p=0,0002
ECOG-PS=1	110/194	61/81	0,25 [0,18; 0,35]; p<0,0001	
Periphere Neuropathie	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1985)</i>			
	weiblich	117/155	32/83	1,85 [1,25; 2,75]; p=0,0019
	männlich	56/87	17/39	1,14 [0,66; 1,98]; p=0,6360

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Gem- citabin	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin
		n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI]; p-Wert
Schluckbe- schwerden	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0244)</i>			
	<65 Jahre	92/176	25/102	1,86 [1,19; 2,91]; p=0,0059
	≥65 Jahre	38/66	8/20	0,61 [0,28; 1,35]; p=0,2200
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0891)</i>			
	ECOG-PS=0	32/48	10/41	2,53 [1,23; 5,21]; p=0,0090
	ECOG-PS=1	98/194	23/81	1,36 [0,86; 2,15]; p=0,1920
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verschlechterung. Als relevante Verschlechterung galt die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn. HR = Hazard Ratio aus Cox-Regression, p-Wert aus Logrank-Test				
p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Fragebogen EORTC QLQ-C30 (EGFR-TKI-naive Patienten)

Operationalisierung: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Responderanalyse

In Tabelle 4-83 sind die p-Werte der Interaktionstest für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen dargestellt.

Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind für die LUX-Lung 3 in Tabelle 4-84 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-85 beschrieben.

Tabelle 4-83: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Operationalisierung Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutationen		Ethnie ⁶
					häufig/selten ⁴	Del 19/L858R/andere ⁵	
Emotionale Funktion	LUX-Lung 3	0,2911	0,8798	0,2362	0,4190	0,4693	0,9135
	LUX-Lung 6	0,7459	0,0479	0,9045	0,4023	0,1803	-
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	0,0906	0,6693	0,0054	0,1614	0,2848	0,7767
	LUX-Lung 6	0,2382	0,1161	0,0714	0,5681	0,6382	-
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	0,4092	0,3345	0,8049	0,0381	0,1108	0,9541
	LUX-Lung 6	0,3613	0,3411	0,5521	0,4616	0,6918	-
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	0,1973	0,6181	0,0872	0,0537	0,1427	0,9458
	LUX-Lung 6	0,3163	0,1524	0,8169	0,3392	0,6332	-
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	0,0022	0,8473	0,6015	0,0755	0,1648	0,5296
	LUX-Lung 6	0,6488	0,1645	0,5993	0,3110	0,5477	-
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	0,0788	0,7379	0,9464	0,9118	0,5505	0,2209
	LUX-Lung 6	0,5397	0,5499	0,3055	0,3595	0,5299	-

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch

p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR

p-Wert ≤0,2 fett und kursiv geschrieben
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Studientitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt Verbesserung der emotionalen Funktion zeigten sich in keiner der beiden Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergaben sich weder Belege noch Hinweise für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: p=0,0479). Zudem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutation, Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: p=0,1803). Die Effektrichtung in den Subgruppen nach Geschlecht war entgegengesetzt. Während sich bei Frauen ein signifikanter Effekt zugunsten von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin zeigte (RR [95%-KI]: 1,74 [1,02; 2,99];

p=0,0439), gab es bei Männern keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 0,75 [0,39; 1,43]; p=0,3788).

Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt Verbesserung des Globalen Gesundheitsstatus zeigte sich allein in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 6 Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Afatinib.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS der Patienten zu Studienbeginn (Interaktionstest: p=0,0054). Zudem ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest: p=0,0906) und EGFR-Mutation, häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: p=0,1614). Bei Patienten ohne Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes (ECOG-PS 0) zeigte sich bei Behandlung mit Afatinib bei einem größeren Anteil an Patienten eine Verbesserung des Globalen Gesundheitszustandes als unter Cisplatin+Pemetrexed (RR [95%-KI]: 5,68 [1,41; 22,83]; p=0,0144), während es bei Patienten mit ECOG-PS 1 zu Studienbeginn keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab (RR [95%-KI]: 0,82 [0,51; 1,33]; p=0,4258).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Merkmale Geschlecht und ECOG-PS. Beide Interaktionen waren quantitativer Art. Die Behandlungsunterschiede zugunsten von Afatinib waren bei Frauen (RR [95%-KI]: 2,46 [1,33; 4,53]; p=0,004) und bei Patienten mit ECOG-PS 1 (RR [95%-KI]: 2,45 [1,34; 4,46]; p=0,0035) statistisch signifikant.

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt Verbesserung der kognitiven Funktion zeigte sich in der Gesamtpopulation keiner der beiden Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutation, häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: p=0,0381) sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutation, Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: p=0,1108). Die Effektrichtung in den Subgruppen der Patienten mit einer der beiden häufigen Mutationen (Del 19 oder L858R) zeigte einen Nutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed an, während bei Patienten mit anderen Mutationen ein entgegengesetzter Trend zu beobachten war. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren jeweils nicht signifikant.

In der LUX-Lung 6 Studie ergaben sich weder Belege noch Hinweise für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Körperliche Funktion

Für die Verbesserung der körperlichen Funktion lag sowohl in der LUX-Lung 3 Studie als auch in der LUX-Lung 6 Studie für die Gesamtpopulation ein signifikanter Nutzen von Afatinib gegenüber der Kombinationstherapie vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest: $p=0,1973$), ECOG-PS (Interaktionstest: $p=0,0872$), EGFR-Mutation, Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1427$) und EGFR-Mutationstyp häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0537$).

In den Subgruppen nach Alter zeigten sich gleichgerichtete Effekte, wobei der größere und signifikante Effekt bei Patienten unter 65 Jahren zu sehen war. In den Subgruppen nach ECOG-PS waren die Effekte gleichgerichtet, wiesen aber keine Signifikanz auf (ECOG-PS 0: RR [95%-KI]: 15,1 [0,93; 245,58]; $p=0,0564$ bzw. ECOG-PS 1: RR [95%-KI]: 1,59 [0,89; 2,84]; $p=0,1179$). In den Subgruppen nach EGFR-Mutation zeigten sich gegenläufige Effekte. Bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen berichteten Patienten unter Afatinib häufiger relevante Verbesserungen der körperlichen Funktion als unter der Kombinationschemotherapie, Del 19: RR [95%-KI]: 3,04 [1,24; 7,41]; $p=0,0147$ bzw. L858R: RR [95%-KI]: 2,27 [0,83; 6,22]; $p=0,1098$, während bei Patienten mit anderen Mutationen ein gegenläufiger Trend vorlag (RR [95%-KI]: 0,64 [0,17; 2,37]; $p=0,5019$). Zusammengefasst ergab sich in der Gruppe der Patienten mit einer der häufigen Mutationen (Del 19 / L858R) ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (RR [95%-KI]: 2,68 [1,38; 5,22]; $p=0,0038$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1524$). Bei gleicher Effektrichtung zeigte sich bei Frauen der größere und statistisch signifikante Nutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (RR [95%-KI]: 2,32 [1,21; 4,48]; $p=0,0118$), während bei Männern kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag (RR [95%-KI]: 1,12 [0,52; 2,40]; $p=0,766$).

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Verbesserung der Rollenfunktion lag in der LUX-Lung 6 Studie für die Gesamtpopulation ein signifikanter Nutzen von Afatinib gegenüber der Kombinationstherapie vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0022$). Zudem ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutation, Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1648$) und EGFR-Mutationen, häufige vs. seltene Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0755$). Die Effektrichtung in den Subgruppen nach Alter war gegenläufig und zeigte jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: Bei Patienten im Alter von <65 Jahren liegt ein signifikanter Nutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed vor (RR [95%-KI]: 1,9 [1,09; 3,31]; $p=0,0247$), während bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ein gegenteiliger Effekt zu beobachten ist (RR [95%-KI]: 0,55 [0,31; 0,98]; $p=0,0418$).

In der LUX-Lung 6 Studie lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten vor. Die Effektschätzer deuteten in ihrer Richtung in beiden Subgruppen auf einen Nutzen von Afatinib verglichen mit der Kombinationschemotherapie hin. Bei Frauen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib (RR [95%-KI]: 2,06 [1,14; 3,71]; $p=0,016$). Bei Männern gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,08 [0,54; 2,18]; $p=0,8291$).

Soziale Funktion

Für den Endpunkt Verbesserung der sozialen Funktion lag in der LUX-Lung 6 Studie für die Gesamtpopulation ein signifikanter Nutzen von Afatinib gegenüber der Kombinationstherapie vor.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0788$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergaben sich weder Belege noch Hinweise für eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Merkmale.

Tabelle 4-84: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responderanalyse), gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Peme- trexed n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed RR [95%-KI], p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0906)</i>			
	<65 Jahre	40/135 (29,6)	11/64 (17,2)	1,72[0,95; 3,13]; p=0,0739
	≥65 Jahre	17/83 (20,5)	11/43 (25,6)	0,80[0,14; 1,55]; p=0,5110
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0054)</i>			
	ECOG-PS=0	25/88 (28,4)	2/40 (5,0)	5,68[1,41; 22,83]; p=0,0144
	ECOG-PS=1	32/130 (24,6)	20/67 (29,9)	0,82[0,51; 1,33]; p=0,4258
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1614)</i>			
häufig	54/195 (27,7)	19/96 (19,8)	1,4[0,88; 2,22]; p=0,1543	
selten	3/23 (13)	3/11 (27,3)	0,48[0,11; 2,00]; p=0,312	
Kognitive Funktion	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0381)</i>			
	häufig	36/195 (18,5)	13/96 (13,5)	1,36[0,76; 2,45]; p=0,2993
	Selten	2/23 (8,7)	4/11 (36,4)	0,24[0,05; 1,11]; p=0,0682
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1108)</i>			
	L858R	16/88 (18,2)	6/40 (15,0)	1,21[0,51; 2,87]; p=0,6613
	Del 19	20/107 (18,7)	7/56 (12,5)	1,50[0,67; 3,32]; p=0,3229
	andere	2/23 (8,7)	4/11 (36,4)	0,24[0,05; 1,11]; p=0,0682
Körperliche Funktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1973)</i>			
	<65 Jahre	41/135 (30,4)	7/64 (11)	2,78[1,32; 5,84]; p=0,0072
	≥65 Jahre	12/83 (14,5)	5/43 (11,6)	1,24[0,47; 3,30]; p=0,6618
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0872)</i>			
	ECOG-PS=0	16/88 (18,2)	0/40 (0)	15,1[0,93; 245,58]; p=0,0564
	ECOG-PS=1	37/130 (28,5)	12/67 (17,9)	1,59[0,89; 2,84]; p=0,1179
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0537)</i>			
	häufig	49/195 (30,8)	9/96 (9,4)	2,68[1,38; 5,22]; p=0,0083
	selten	4/23 (17,4)	3/11 (27,3)	0,64[0,17; 2,37]; p=0,5019
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1427)</i>			
L858R	20/88 (22,7)	4/40 (10,0)	2,27[0,83; 6,22]; p=0,1098	
Del 19	29/107 (27,1)	5/56 (8,9)	3,04[1,24; 7,41]; p=0,0147	
andere	4/23 (17,4)	3/11 (27,3)	0,64[0,17; 2,37]; p=0,5019	

Domäne	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Peme- trexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert
Rollenfunktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0022)</i>			
	<65 Jahre	48/135 (35,6)	12/64 (18,8)	1,90[1,09; 3,31]; p=0,0247
	≥65 Jahre	17/83 (20,5)	16/43 (37,2)	0,55[0,31; 0,98]; p=0,0418
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0755)</i>			
	häufig	60/195 (30,8)	23/96 (24,0)	1,28[0,85; 1,94]; p=0,2361
	selten	5/23 (21,7)	5/11 (45,5)	0,48[0,17; 1,31]; p=0,1524
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1648)</i>			
	L858R	24/88 (27,3)	10/40 (25,0)	1,09[0,58; 2,06]; p=0,7886
	Del 19	36/107 (33,6)	13/56 (23,2)	1,45[0,84; 2,50]; p=0,1825
andere	5/23 (21,7)	5/11 (45,5)	0,48[0,17; 1,31]; p=0,1524	
Soziale Funktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0788)</i>			
	<65 Jahre	46/134 (34,3)	17/64 (26,6)	1,29[0,81; 2,07]; p=0,2847
	≥65 Jahre	16/83 (19,3)	13/43 (30,2)	0,64[0,34; 1,20]; p=0,1631
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verschlechterung. Als relevante Verschlechterung galt die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn. RR: Relatives Risiko				

Tabelle 4-85: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responderanalyse), gemessen anhand der Skalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Gem- citabin	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin
		n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
Emotionale Funktion	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0479)</i>			
	weiblich	48/144 (33,3)	13/68 (19,1)	1,74[1,02; 2,99]; p= 0,0439
	männlich	19/84 (22,6)	10/33 (30,3)	0,75[0,39; 1,43]; p=0,3788
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1803)</i>			
	L858R	27/85 (31,8)	5/38 (13,2)	2,41[1,01; 5,79]; p=0,0482
	Del 19	34/118 (28,8)	15/53 (18,1)	1,02[0,61; 1,70]; p=0,9455
	andere	6/25 (24)	3/10 (30)	0,8[0,25; 2,59]; p=0,0710
Globaler Gesundheitsstatus	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1161)</i>			
	weiblich	52/144 (36,1)	10/68 (14,7)	2,46[1,33; 4,53]; p=0,0040
	männlich	28/84 (33,3)	9/33 (27,3)	1,22[0,65; 2,30]; p=0,5350
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0714)</i>			
	ECOG-PS=0	11/42 (13,1)	9/35 (25,7)	1,02[0,48; 2,17]; p=0,9622
	ECOG-PS=1	69/186 (37,1)	10/66 (15,2)	2,45[1,34; 4,46]; p=0,0350
Körperliche Funktion	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1524)</i>			
	weiblich	44/143 (30,8)	9/68 (13,2)	2,32[1,21; 4,48]; p=0,0118
	männlich	20/84 (23,8)	7/33 (21,2)	1,12[0,52; 2,40]; p=0,7660
Rollenfunktion	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1645)</i>			
	weiblich	48/144 (33,3)	11/68 (16,1)	2,06[1,14; 3,71]; p=0,0160
	männlich	22/84 (26,2)	8/33 (24,2)	1,08[0,54; 2,18]; p=0,8291
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verschlechterung. Als relevante Verschlechterung galt die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn. RR: Relatives Risiko, p-Wert aus Logrank-Test				

Operationalisierung: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, präspezifizierte Responderanalyse (Sensitivitätsanalyse)

In Tabelle 4-86 wurden die p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Fragebogen EORTC QLQ-C30 (präspezifizierte Responderanalysen, Sensitivitätsanalyse) zusammengefasst. Für diese Operationalisierung werden keine Einzelergebnisse für Subgruppen dargestellt.

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Fragebogen EORTC QLQ-C30 (präspezifizierte

Responderanalysen, Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutationen		Ethnie ⁶
					häufig/selten ⁴	Del 19/L858R/andere ⁵	
Emotionale Funktion	LUX-Lung 3	0,6698	0,2508	0,4512	0,5130	0,7864	0,9013
	LUX-Lung 6	0,9349	0,0110	0,4418	0,6432	0,3752	-
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	0,0065	0,9446	0,0944	0,0924	0,1719	0,2787
	LUX-Lung 6	0,1820	0,3031	0,1958	0,2942	0,5759	-
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	0,5420	0,8734	0,4348	0,1368	0,3102	0,7659
	LUX-Lung 6	0,7673	0,0255	0,7446	0,5038	0,1618	-
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	0,0366	0,1067	0,0925	0,0163	0,0494	0,9130
	LUX-Lung 6	0,4516	0,5600	0,0557	0,1234	0,2960	-
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	0,0151	0,3972	0,3357	0,3600	0,6301	0,9113
	LUX-Lung 6	0,6469	0,1834	0,6467	0,6950	0,2755	-
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	0,3540	0,6054	0,6638	0,9563	0,7081	0,4642
	LUX-Lung 6	0,0832	0,6516	0,9429	0,6193	0,7523	-

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch

p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR

p-Wert <0,05 fett geschrieben
p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben
Studententitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.

Operationalisierung: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Tabelle 4-87 wurden die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zusammengefasst.

Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmofifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind für die LUX-Lung 3 in Tabelle 4-88 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-89 beschrieben.

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutationen		Ethnie ⁶
					häufig/selten ⁴	Del 19/L858R/andere ⁵	
Emotionale Funktion	LUX-Lung 3	0,7234	0,3346	0,5854	0,7439	0,8369	0,8463
	LUX-Lung 6	0,4277	0,3531	0,2937	0,7091	0,4168	-
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	0,0088	0,8089	0,3927	0,0538	0,0627	0,2299
	LUX-Lung 6	0,8302	0,5063	0,1835	0,5962	0,5003	-
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	0,2971	0,6608	0,9235	0,1153	0,1453	0,6965
	LUX-Lung 6	0,5416	0,6720	0,1036	0,5561	0,1710	-
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	0,0334	0,9299	0,6865	0,0165	0,0064	0,0423
	LUX-Lung 6	0,1576	0,0922	0,6539	0,2725	0,5167	-
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	0,0054	0,3560	0,7623	0,2152	0,3849	0,0149
	LUX-Lung 6	0,1761	0,3440	0,4345	0,5703	0,4756	-
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	0,2495	0,2061	0,3813	0,3562	0,6267	0,1998
	LUX-Lung 6	0,7681	0,8029	0,9050	0,1217	0,2999	-

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch

p-Wert des Interaktionsterms der Cox-Regression

p-Wert ≤0,2 fett und kursiv geschrieben
p-Wert <0,05 geschrieben

Studentittel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.

Emotionale Funktion

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Emotionalen Funktion zeigte sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der LUX-Lung 6 Studie wurde in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib nachgewiesen.

In keiner der beiden Studien ergaben sich Hinweise oder Belege für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Faktoren.

Globaler Gesundheitsstatus

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Globalen Gesundheitsstatus zeigte sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der LUX-Lung 6 Studie wurde in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib nachgewiesen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0088$). Zudem ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationen, häufige vs. seltene Mutationstypen (Interaktionstest: $p=0,0538$) bzw. Del 19 vs. L858R vs. andere (Interaktionstest: $p=0,0627$). Die Effektrichtung in den Subgruppen nach Alter war gegenläufig und deutet auf bessere Effekte von Afatinib bei jüngeren Patienten hin. Außer in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre, wo ein signifikanter Nachteil von Afatinib vorlag (HR=1,65 [1,02; 2,66]; $p=0,0401$) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS der Patienten zu Studienbeginn. In der größeren Subgruppe, bei Patienten mit ECOG-PS 1 zeigte sich im Afatinib-Arm verglichen mit dem Vergleichsarm eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustandes (HR [95%-KI]: 0,52 [0,36; 0,76]; $p=0,0005$), während in der Subgruppe der Patienten mit ECOG-PS 0 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag (HR [95%-KI]: 0,82[0,45; 1,49]; $p=0,5115$).

Kognitive Funktion

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktion zeigte sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der LUX-Lung 6 Studie wurde in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib nachgewiesen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutation, häufige vs. seltene Mutationstypen (Interaktionstest: $p=0,1153$) bzw. Del 19 vs. L858R vs. Andere (Interaktionstest: $p=0,1453$).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS der Patienten zu Studienbeginn (Interaktionstest: $p=0,1036$) und durch die EGFR-Mutation Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1710$). Während sich bei Patienten mit einem ECOG-PS 0 kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte (HR [95%-KI]: 1,02 [0,53; 1,94]; $p=0,96$), verzögerte sich bei Patienten mit einem ECOG-PS von 1 eine Verschlechterung der kognitiven Funktion durch Afatinib verglichen mit Cisplatin+Gemcitabin statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,87]; $p=0,0060$).

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion zeigten sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie statistisch signifikante Vorteile von Afatinib gegenüber den Vergleichstherapien.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest: $p=0,0334$) EGFR-Mutation, häufige vs. seltene Mutationstypen (Interaktionstest: $p=0,0165$) bzw. Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0064$) sowie Ethnie (Interaktionstest: $p=0,0423$). Die Effektrichtung in

den Subgruppen nach Alter und EGFR-Mutation war jeweils gegenläufig und deutet auf bessere Effekte von Afatinib bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) und Patienten mit häufigen Mutationen hin. Ein statistisch signifikanter Nutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed lag bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen (HR [95%-KI]: 0,61 [0,45; 0,83]; p=0,0017), und hier insbesondere bei Patienten mit Del 19-Mutation vor (HR [95%-KI]: 0,49 [0,32; 0,74]; p=0,0006). In allen anderen Subgruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Effektrichtung in den Subgruppen nach Ethnie war gleich. Bei nicht-asiatischen Patienten zeigte sich ein Nutzen von Afatinib gegenüber der Kombinationschemotherapie im Sinne einer Verlängerung der Zeit bis zu einer Verschlechterung der körperlichen Funktion (HR [95%-KI]: 0,41 [0,22; 0,74]; p=0,0022).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht und das Alter der Patienten (Interaktionstests: p=0,0922 bzw. p=0,1576). Bei gleichgerichteten Effekten in den Subgruppen nach Geschlecht lag bei Frauen (der größeren Subgruppe) eine statistisch signifikante Verzögerung der Verschlechterung der körperlichen Funktion gegenüber Cisplatin+Gemcitabin vor (HR [95%-KI]: 0,30 [0,20; 0,44]; p<0,0001), während der Unterschied bei Männern nicht statistisch signifikant, aber gleichgerichtet war (HR [95%-KI]: 0,55 [0,29; 1,03]; p=0,0578). Die Behandlungseffekte in den Subgruppen nach Alter waren gleichgerichtet und zeigten einen in beiden Subgruppen statistisch signifikanten Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin. Der Effekt war bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) stärker ausgeprägt als bei jüngeren (HR [95%-KI]: 0,27 [0,12; 0,59]; p=0,0005 bzw. HR [95%-KI]: 0,38 [0,26; 0,55]; p<0,0001).

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der Rollenfunktion zeigte sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen. In der LUX-Lung 6 Studie wurde in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib nachgewiesen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest: p=0,0054) und Ethnie (Interaktionstest: p=0,0149). Die Effektrichtungen in den Subgruppen nach Alter und Ethnie waren jeweils entgegengesetzt. Bei Patienten im Alter <65 Jahre (HR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,87]; p=0,0060) und bei nicht-asiatischen Patienten (HR [95%-KI]: 0,47 [0,26; 0,84]; p=0,0100) lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor, die einen signifikanten Nutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed anzeigten.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: p=0,1761). Die Behandlungseffekte in den Subgruppen nach Alter waren gleichgerichtet und zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin, der in der Gruppe der älteren Patienten stärker ausgeprägt war (HR [95%-KI]: 0,38 [0,18; 0,79]; p=0,0073) als in der Gruppe der jüngeren Patienten (HR [95%-KI]: 0,69 [0,48; 0,98]; p=0,0349).

Soziale Funktion

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der sozialen Funktion zeigte sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der LUX-Lung 6 Studie wurde in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib bei diesem Endpunkt nachgewiesen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch die Ethnie (Interaktionstest: $p=0,1998$), jedoch waren in beiden Subgruppen die Effekte mit einer HR [95%-KI] von 1,04 [0,73; 1,49] bei den Asiaten und 0,67 [0,37; 1,21] bei den Nicht-Asiaten nicht signifikant.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutation, häufige vs. seltene Mutationstypen (Interaktionstest: $p=0,1217$). Bei Patienten mit einer häufigen EGFR-Mutation zeigte sich bei Patienten in der Afatinib-Gruppe eine signifikante Verzögerung der Verschlechterung der sozialen Funktion gegenüber Patienten aus dem Vergleichsarm (HR [95%-KI]: 0,48 [0,35; 0,65]; $p<0,0001$), während es bei Patienten mit seltenen Mutationstypen keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab.

Tabelle 4-88: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 3 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Peme- trexed n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed HR [95%-KI], p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0088)</i>			
	<65 Jahre	80/140 (57,1)	42/71 (59,2)	0,72[0,49; 10,5]; p=0,0823
	≥65 Jahre	62/90 (68,9)	23/44 (52,3)	1,65[1,02; 2,66]; p=0,0401
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0538)</i>			
	Häufig	122/204 (59,8)	60/104 (57,7)	0,89 [0,65; 1,21]; p=0,4478
	Selten	20/26 (76,9)	5/11 (45,5)	2,45 [0,91; 6,59]; p=0,0682
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0627)</i>			
	L858R	54/91 (59,3)	23/47 (48,9)	1,08[0,66; 1,78]; p=0,7502
	Del 19	68/113 (60,1)	37/57 (64,9)	0,76[0,51; 1,15]; p=0,1953
Andere	20/26 (76,9)	5/11 (45,5)	2,45[0,91; 6,59]; p=0,0682	
Kognitive Funktion	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1153)</i>			
	Häufig	124/204 (60,8)	62/104 (59,6)	0,72[0,53; 0,99]; p=0,0414
	Selten	18/26 (69,2)	6/11 (54,5)	1,48[0,59; 3,75]; p=0,4006
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1453)</i>			
	L858R	58/91 (63,7)	30/47 (63,8)	0,56[0,36; 0,88]; p=0,0106
	Del 19	66/113 (58,4)	32/57 (56,1)	0,88[0,57; 1,36]; p=0,5645
Andere	18/26 (69,2)	6/11 (54,5)	1,48[0,59; 3,75]; p=0,4006	
Körperliche Funktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0334)</i>			
	<65 Jahre	75/140 (53,6)	43/71 (60,6)	0,54[0,37; 0,79]; p=0,0012
	≥65 Jahre	60/90 (66,7)	27/44 (61,4)	1,03[0,65; 1,63]; p=0,8997
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0165)</i>			
	Häufig	115/204 (56,4)	64/104 (61,5)	0,61[0,45; 0,83]; p=0,0017
	Selten	20/26 (76,9)	6/11 (54,5)	1,98[0,79; 4,94]; p=0,1366
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0064)</i>			
	L858R	58/91 (63,7)	25/47 (53,2)	0,85[0,53; 1,36]; p=0,4917
	Del 19	57/113 (50,4)	39/57 (68,4)	0,49[0,32; 0,74]; p=0,0006
	Andere	20/26 (76,9)	6/11 (54,5)	1,98[0,79; 4,94]; p=0,1366
	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0423)</i>			
asiatisch	107/166 (64,5)	50/83 (60,2)	0,83[0,59; 1,17]; p=0,2840	
nicht-asiatisch	28/64 (43,8)	20/32 (62,5)	0,41[0,22; 0,73]; p=0,0022	

Domäne	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Peme- trexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed
		n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
Rollenfunktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0054)</i>			
	<65 Jahre	85/140 (60,7)	45/71 (63,4)	0,60 [0,41; 0,87]; p=0,0060
	≥65 Jahre	67/90 (74,4)	25/44 (56,8)	1,46 [0,92; 2,31]; p=0,1073
	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0149)</i>			
Soziale Funktion	Asiatisch	122/166 (73,5)	51/83 (61,4)	1,06[0,76; 1,47]; p=0,7234
	nicht-asiatisch	30/64 (46,9)	19/32 (59,4)	0,47[0,26; 0,84]; p=0,0100
	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,1998)</i>			
	Asiatisch	101/166 (60,8)	44/83 (53,0)	1,04 [0,73; 1,49] p=0,8246
	nicht-asiatisch	32/64 (50,0)	18/32 (56,3)	0,67 [0,37; 1,21] p=0,1796
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verschlechterung. Als relevante Verschlechterung galt die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn. HR = Hazard Ratio aus Cox-Regression, p-Wert aus Logrank-Test				

Tabelle 4-89: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Gem- citabin n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin HR [95%-KI]; p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1835)</i>			
	ECOG-PS=0	29/48 (60,4)	21/41 (51,2)	0,82[0,45; 1,49]; p=0,5115
	ECOG-PS=1	101/194 (52,1)	43/81 (53,1)	0,52[0,36; 0,76]; p=0,0005
Kognitive Funktion	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1036)</i>			
	ECOG-PS=0	30/48 (62,5)	16/41 (39,0)	1,02[0,53; 1,94]; p=0,9600
	ECOG-PS=1	117/194 (60,3)	41/81 (50,6)	0,60[0,41; 0,87]; p=0,0060
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,171)</i>			
	L858R	58/92 (63,0)	18/46 (39,1)	0,91 [0,52; 1,56]; p=0,7223
	Del 19	70/124 (56,5)	33/62 (53,2)	0,56 [0,36; 0,86]; p=0,0081
Körperliche Funktion	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0922)</i>			
	weiblich	73/155 (47,1)	51/83 (61,4)	0,30 [0,20; 0,44]; p<0,0001
	männlich	37/87 (42,5)	15/39 (38,5)	0,55 [0,29; 1,03]; p=0,0578
	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1576)</i>			
	<65 Jahre	79/176 (44,9)	56/102 (54,9)	0,38 [0,26; 0,55]; p <0,0001
≥65 Jahre	31/66 (47,0)	10/20 (50,0)	0,27 [0,12; 0,59]; p=0,0005	
Rollenfunktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1761)</i>			
	<65 Jahre	99/176 (56,3)	52/102 (51,0)	0,69 [0,48; 0,98]; p=0,0349
	≥65 Jahre	41/66 (62,1)	10/20 (50,0)	0,38 [0,18; 0,79]; p=0,0073
Soziale Funktion	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1217)</i>			
	häufig	117/216 (54,2)	67/108 (62,0)	0,48[0,35; 0,65]; p<0,0001
	selten	19/26 (73,1)	8/14 (57,1)	1,03[0,44; 2,38]; p=0,9484
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verschlechterung. Als relevante Verschlechterung galt die Verschlechterung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn. HR = Hazard Ratio aus Cox-Regression, p-Wert aus Logrank-Test				

Subgruppenanalysen: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D Fragebogen

In Tabelle 4-90 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem EQ-5D Fragebogen dargestellt.

Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind im nachfolgenden Text beschrieben.

Tabelle 4-90: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D UK Utility Score aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Alter ^a	Geschlecht ^b	ECOG-PS ^c	EGFR-Mutationen ^d	Ethnie ^e
LUX-Lung 3	0,2314	0,8137	0,3298	0,4037	0,5059
LUX-Lung 6	0,0029	0,5594	Daten nicht verfügbar	0,2879 ^f	n.r.

^a <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ^b männlich vs. weiblich; ^c Performance Status 0 vs. 1; ^d Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ^e LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch; ^f nur Kategorien L858R und Del 19

p-Werte des Q-Tests mit der Differenz und Standardfehler der Differenz als Effekt- und Varianzschätzer

Abkürzungen: n. r.: nicht relevant (da ausschließlich asiatische Patienten)

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Studentittel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.

Die beobachtete Interaktion in der LUX-Lung 6 Studie war rein quantitativer Natur. Die Effekte in beiden Subgruppen wiesen einen statistisch signifikanten Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin aus. In der Subgruppe der Patienten im Alter ≥65 Jahre war der Vorteil von Afatinib deutlicher ausgeprägt (MWD [95%-KI]: 0,283 [0,143; 0,424]; p<0,0001) als in der Gruppe der Patienten im Alter unter 65 Jahre (MWD [95%-KI]: 0,063 [0,030; 0,096]; p=0,0002).

Tabelle 4-91: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen aus der LUX-Lung 6 Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D UK Utility Score aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib		Cisplatin+Gem- citabin		Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin MWD [95%-KI]; p-Wert
		N	mittlere Verände- rung	N	mittlere Verände- rung	
EQ-5D UK Utility Score	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0029)</i>					
	<65 Jahre	175	0,820	96	0,757	0,063 [0,030; 0,096]; p=0,0002
	≥65 Jahre	65	0,790	18	0,507	0,283 [0,143; 0,424]; p<0,0001

KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

Subgruppenanalyse: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

In Tabelle 4-92 sind die p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , sowie für die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund UE jeweils in der Operationalisierung Inzidenz pro Patientenjahre für die Studien mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) dargestellt. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests $< 0,2$), sind sortiert nach Subgruppenmerkmal in Tabelle 4-93 bis Tabelle 4-96 zu finden.

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutationen		Ethnie ⁶
					häufig/ selten ⁴	Del 19/ L858R/ andere ⁵	
Gesamtrate UE	LUX-Lung 3	0,5359	0,4316	0,0036	0,4154	0,2077	0,8246
	LUX-Lung 6	0,1161	0,5013	<0,0001	0,0193	0,0554	-
SUE	LUX-Lung 3	0,8417	0,9596	0,4450	0,3407	0,3761	0,6338
	LUX-Lung 6	0,8742	0,6119	0,1943	0,4752	0,5067	-
UE CTCAE-Grad ≥3	LUX-Lung 3	0,0361	0,5345	0,8685	0,8156	0,0186	0,3956
	LUX-Lung 6	0,0171	0,0213	0,2335	0,7257	0,1303	-
Therapieabbrüche aufgrund von UE	LUX-Lung 3	0,1521	0,0212	0,7924	0,1149	0,2573	0,7897
	LUX-Lung 6	1,0000	1,0000	0,3609	0,3709	0,3105	-

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ nicht-asiatisch vs. asiatisch

p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers

p-Wert <0,05 fett geschrieben
 p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben
 Studententitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.

Gesamtrate UE

Für den Endpunkt Gesamtrate UE in der Operationalisierung Inzidenz pro Patientenjahr zeigte sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der LUX-Lung 6 Studie wurde in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib bei diesem Endpunkt nachgewiesen.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0036$). Bei Patienten mit einem ECOG-PS 1 zeigte sich eine signifikant erhöhte Rate UE (IDV [95%-KI]: 1,44 [1,08; 1,92]) in der Afatinib-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe, während es bei Patienten mit ECOG-PS 0 keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab (IDV [95%-KI]: 0,72 [0,50; 1,04]).

Auch in der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS der Patienten (Interaktionstest: $p<0,0001$). Bei Patienten mit einem ECOG-PS 0 gab es keine Unterschiede bezüglich der Inzidenzdichte (IDV [95%-KI]: 1,11 [0,73; 1,69]), wohingegen der Unterschied bei einem ECOG-PS 1 statistisch signifikant zugunsten von Afatinib war (IDV [95%-KI]: 0,34 [0,26; 0,44]).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Typ der EGFR-Mutation häufig vs. selten (Interaktionstest: $p=0,0193$). Zudem ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1161$) sowie den Typ der EGFR-Mutation Del 19 vs. L858R vs. andere (Interaktionstest: $p=0,0554$). Bei Patienten mit einer häufigen EGFR-Mutation zeigte sich mit Afatinib eine signifikante Reduktion der Gesamtrate UE gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (IDV [95%-KI]: 0,50 [0,39; 0,63]), während bei Patienten mit einer seltenen EGFR-Mutation ein gegenläufiger Trend vorlag. Der Unterschied war hier jedoch nicht statistisch signifikant (IDV [95%-KI]: 1,19 [0,60; 2,37]).

Gesamtrate SUE

Für den Endpunkt Gesamtrate SUE in der Operationalisierung Inzidenz pro Patientenjahre zeigten sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie statistisch signifikante Vorteile von Afatinib gegenüber den Vergleichstherapien.

In der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie ergab sich kein Beleg für eine Effektmodifikation durch einen der untersuchten Parameter. Es ergab sich allerdings ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS in der LUX-Lung 6 Studie (Interaktionstest: $p=0,1943$). Bei Patienten ohne Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes zu Studienbeginn (ECOG-PS 0) zeigte sich kein Unterschied in den Inzidenzdichten zwischen den Behandlungsgruppen, während bei Patienten mit einem ECOG-PS 1 durch Afatinib eine statistisch signifikante 70%-ige Reduktion der Rate gegenüber dem Vergleichsarm erreicht wurde (IDV [95%-KI]: 0,30 [0,14; 0,61]).

Gesamtrate UE vom CTCAE-Grad ≥ 3

Für den Endpunkt Gesamtrate UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Operationalisierung Inzidenz pro Patientenjahr zeigten sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie statistisch signifikante Vorteile von Afatinib gegenüber den Vergleichstherapien.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0361$) sowie durch das Merkmal EGFR-Mutation Del 19 vs. L858R vs. andere (Interaktionstest: $p=0,0186$). Die Effekte in den Subgruppen nach Alter waren gleichgerichtet und beide signifikant zugunsten von Afatinib und unterschieden sich lediglich in ihrer Stärke, wobei bei jüngeren Patienten eine größere Reduktion der Rate zu beobachten war (IDV [95%-KI]: 0,30 [0,20; 0,44] bei Patienten <65 Jahre bzw. 0,56 [0,36; 0,87] bei Patienten ≥ 65 Jahre). Die Effektrichtung in den Subgruppen nach EGFR-Mutationen war gleich. Bei Patienten mit L858R-Mutation war der Unterschied in den Raten nicht statistisch signifikant (IDV [95%-KI]: 0,65 [0,38;1,11]). In den beiden anderen Subgruppen zeigte sich bei Behandlung mit Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed eine signifikante Reduktion der Raten UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 (Del 19: IDV [95%-KI]: 0,25 [0,17;0,37] und andere Mutationen: IDV [95%-KI]: 0,34 [0,14;0,82]).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0171$) sowie durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0213$). Zudem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation, Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1303$). Die Effekte in den Subgruppen nach Alter sind gleichgerichtet und weisen auf einen signifikanten Nutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin im Sinne einer Reduktion in der Rate UE hin. Dieser Nutzen ist bei älteren Patienten stärker ausgeprägt (IDV [95%-KI]: 0,17 [0,12; 0,25] für Patienten <65 Jahre bzw. IDV [95%-KI]: 0,07 [0,04; 0,13] bei Patienten ≥ 65 Jahre). Bei gleicher Effektrichtung in den Subgruppen nach Geschlecht zeigte sich in der größeren Subgruppe, nämlich bei Frauen, eine signifikante Reduktion der UE-Rate (IDV [95%-KI]: 0,12 [0,09; 0,17]), der Unterschied bei den Männern war ebenfalls signifikant (IDV [95%-KI]: 0,27 [0,15; 0,49]). Die Effekte in den Subgruppen nach EGFR-Mutation sind alle gleichgerichtet und deuten auf einen statistisch signifikanten Nutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin hin.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE in der Operationalisierung Inzidenz pro Patientenjahr zeigten sich in der Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie statistisch signifikante Vorteile von Afatinib gegenüber der Vergleichstherapie.

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0212$). Zudem ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,1521$) sowie durch das Merkmal EGFR-Mutation häufig vs. selten (Interaktionstest: $p=0,1149$). Bei Frauen zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Therapieabbrüche aufgrund UE

(IDV [95%-KI]: 0,17 [0,09; 0,34]), während in der Subgruppe der Männer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten war (IDV [95%-KI]: 2,13 [0,28; 16,32]). Die Effektrichtung in den Subgruppen nach Alter war ebenfalls gleich und wies in beiden Subgruppen auf einen statistisch signifikanten Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed hin. Die zwischen den Subgruppen hinsichtlich EGFR-Mutation beobachteten Unterschiede im Behandlungseffekt sind hauptsächlich auf die geringe Zahl an Ereignissen in der kleineren Subgruppe zurückzuführen. Bei Patienten mit häufigen Mutationen lag ein Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed vor (IDV [95%-KI]: 0,24 [0,13; 0,45]).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich für keinen der untersuchten Faktoren ein Beleg oder Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Alter

Tabelle 4-93: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	Alter	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Gesamtrate UE	LUX-Lung 6	<65	175	175 (100,0)	95	94 (98,9)	0,53 [0,41; 0,69]
		≥65	64	64 (100,0)	18	18 (100,0)	0,33 [0,20; 0,56]
UE CTCAE-Grad ≥3	LUX-Lung 3	<65	139	74 (53,2)	67	36 (53,7)	0,30 [0,20; 0,44]
		≥65	90	65 (72,2)	44	27 (61,4)	0,56 [0,36; 0,87]
	LUX-Lung 6	<65	175	77 (44,0)	95	57 (60,0)	0,17 [0,12; 0,25]
		≥65	64	35 (54,7)	18	13 (72,2)	0,07 [0,04; 0,13]
Therapieabbrüche aufgrund von UE	LUX-Lung 3	<65	139	11 (7,9)	67	9 (13,4)	0,18 [0,07; 0,43]
		≥65	90	21 (23,3)	44	8 (18,2)	0,43 [0,19; 0,97]

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Geschlecht

Tabelle 4-94: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	Geschlecht	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
UE CTCAE-Grad ≥ 3	LUX-Lung 6	männlich	87	37 (42,5)	37	17 (45,9)	0,27 [0,15; 0,49]
		weiblich	152	75 (49,3)	76	53 (69,7)	0,12 [0,09; 0,17]
Therapieabbrüche aufgrund von UE	LUX-Lung 3	männlich	82	13 (15,9)	37	1 (2,7)	2,13 [0,28;16,32]
		weiblich	147	19 (12,9)	74	16 (21,6)	0,17 [0,09;0,34]

p-Wert <0,05 fett geschrieben

ECOG-PS

Tabelle 4-95: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	ECOG-PS	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Gesamtrate UE	LUX-Lung 3	0	92	92 (100,0)	39	39 (100,0)	0,72 [0,49; 1,04]
		1	137	137 (100,0)	71	69 (97,2)	1,44 [1,08; 1,92]
	LUX-Lung 6	0	48	48 (100,0)	40	40 (100,0)	1,11 [0,73; 1,69]
		1	191	191 (100,0)	73	72 (98,6)	0,34 [0,26; 0,44]
SUE	LUX-Lung 6	0	48	8 (16,7)	40	2 (5,0)	0,93 [0,20; 4,40]
		1	191	28 (14,7)	73	10 (13,7)	0,30 [0,14; 0,61]

p-Wert <0,05 fett geschrieben

EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen)

Tabelle 4-96: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	EGFR-Mutation	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Gesamtrate UE	LUX-Lung 6	Del 19	124	124 (100,0)	58	57 (98,3)	0,48 [0,35; 0,65]
		L858R	89	89 (100,0)	43	43 (100,0)	0,50 [0,35; 0,73]
		andere	26	26 (100,0)	12	12 (100,0)	1,19 [0,60; 2,37]

UE CTCAE- Grad ≥ 3	LUX-Lung 3	Del 19	112	70 (62,5)	55	37 (67,3)	0,25 [0,17; 0,37]
		L858R	91	55 (60,4)	45	18 (40,0)	0,65 [0,38; 1,11]
		andere	26	14 (53,8)	11	8 (72,7)	0,34 [0,14; 0,82]
	LUX-Lung 6	Del 19	124	50 (40,3)	58	36 (62,1)	0,12 [0,08; 0,18]
		L858R	89	49 (55,1)	43	26 (60,5)	0,23 [0,15; 0,38]
		andere	26	13 (50,0)	12	8 (66,7)	0,19 [0,08; 0,47]
p-Wert <0,05 fett geschrieben							

EGFR-Mutation (häufige vs. seltene Mutationen)

Tabelle 4-97: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (häufige vs. seltene Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	EGFR-Mutation	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Gesamtrate UE	LUX-Lung 6	häufig	213	213 (100,0)	101	100 (99,0)	0,50 [0,39; 0,63]
		selten	26	26 (100,0)	12	12 (100,0)	1,19 [0,60; 2,37]
Therapieabbrüche aufgrund von UE	LUX-Lung 3	häufig	203	27 (13,3)	100	16 (16,0)	0,24 [0,13; 0,45]
		selten	26	5 (19,2)	11	1 (9,1)	1,45 [0,17; 12,40]

Ethnie

Für den Faktor Ethnie der Patienten ergab sich für die betrachteten Endpunkte Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE kein Hinweis oder Beleg für eine Effektmodifikation in der LUX-Lung 3 Studie.

Subgruppenanalyse: Besondere Nebenwirkungen

In Tabelle 4-98 sind die p-Werte der Interaktionstests für die besonderen Nebenwirkungen in der Operationalisierung Inzidenz pro Patientenjahr dargestellt. Die Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für die Endpunkte, bei denen sich mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), sind sortiert nach Subgruppenmerkmal in Tabelle 4-99 bis Tabelle 4-104 zu finden. Aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Tests und der entsprechenden Anzahl an Belegen oder Hinweisen auf mögliche Effektmodifikationen bei insgesamt geringen Ereignisraten und Fallzahlen in den Subgruppen und in der Regel gleichgerichteten Effekten wird auf eine Beschreibung variierender Effekte im Text verzichtet. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind separat für die einzelnen subgruppenbildenden Faktoren dargestellt und in den entsprechenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-98: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt besondere Nebenwirkungen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutation		Ethnie ⁶
					häufig/ selten ⁴	Del 19/ L858R/ andere ⁵	
Anämie	LUX-Lung 3	0,7999	0,5062	0,8014	0,4597	0,5791	0,8307
	LUX-Lung 6	0,6430	0,5952	0,1188	0,2038	0,3968	n.r
Appetitverlust	LUX-Lung 3	0,0359	0,8134	0,1566	0,1056	0,2445	0,0479
	LUX-Lung 6	0,4402	1,0000	n. b.	0,1253	0,2658	n.r
Dyspnoe	LUX-Lung 3	0,2409	0,3603	0,7857	0,0493	0,1038	0,4092
	LUX-Lung 6	0,9499	0,2080	0,4485	0,5332	0,5765	n.r
Diarrhö	LUX-Lung 3	0,4529	0,1402	0,1023	0,2147	0,4497	0,2414
	LUX-Lung 6	0,4325	0,0419	0,6057	0,2802	0,5013	n.r
Fatigue	LUX-Lung 3	0,3028	0,0068	0,0178	0,0182	0,0326	0,7062
	LUX-Lung 6	0,0100	0,6478	0,6665	0,7064	0,1940	n.r
Haarausfall	LUX-Lung 3	0,7592	0,4289	0,6675	0,0454	0,0667	0,3774
	LUX-Lung 6	n. b.	0,9106	0,5912	0,5471	0,7457	n.r
Hautausschlag	LUX-Lung 3	0,9551	0,4244	0,6268	0,7044	0,7213	0,6952
	LUX-Lung 6	0,8784	0,7111	n. b.	0,4950	0,4678	n.r
Husten	LUX-Lung 3	0,4812	0,7337	0,3288	n. b.	0,9337	0,3423
	LUX-Lung 6	0,8145	0,6964	0,0999	0,8306	0,9784	n.r
Leukopenie	LUX-Lung 3	0,5538	0,2972	0,5243	0,5640	0,8426	0,3613
	LUX-Lung 6	0,2370	0,0907	1,0000	n. b.	0,0907	n.r

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutation		Ethnie ⁶
					häufig/ selten ⁴	Del 19/ L858R/ andere ⁵	
Nasenbluten	LUX-Lung 3	0,4914	0,4753	0,8335	n. b.	n. b.	0,4959
	LUX-Lung 6	0,1179	n. b.	0,9871	n. b.	n. b.	n.r
Neuropathie	LUX-Lung 3	0,9228	0,1464	0,7292	0,6797	0,7233	0,6984
	LUX-Lung 6	n. b.	n.b	n. b.	n. b.	n. b.	n.r
Niereninsuffizienz	LUX-Lung 3	0,6147	0,9115	0,8066	0,0605	0,1288	0,1157
	LUX-Lung 6	0,8128	0,0596	0,4680	0,4769	0,6727	n.r
Stomatitis	LUX-Lung 3	0,3059	0,7129	0,0929	0,2474	0,2562	0,1779
	LUX-Lung 6	0,7876	0,5272	0,6853	0,6032	0,8700	n.r
Thrombozytopenie	LUX-Lung 3	n. b.	n.b	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	LUX-Lung 6	0,7563	0,4954	n. b.	n. b.	n. b.	n.r
Trockene Haut	LUX-Lung 3	n. b.	n. b.	0,7880	0,2677	0,5587	0,3226
	LUX-Lung 6	n. b.	n. b.	n. b.	n.b.	n. b.	n.r
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	0,5728	0,3564	0,0032	0,0257	0,0173	0,6581
	LUX-Lung 6	1,0000	n. b.	n. b.	0,2956	n. b. (ub=ratio)	n.r
Verstopfung	LUX-Lung 3	0,0346	0,5195	0,0430	0,7732	0,2216	0,3523
	LUX-Lung 6	0,3427	0,4918	0,4545	0,1420	0,0454	n.r

¹ <65 Jahre vs. ≥65 Jahre; ² männlich vs. weiblich; ³ Performance Status 0 vs. 1; ⁴ Status häufig vs. selten; ⁵ Kategorien: L858R vs. Del 19 vs. andere; ⁶ nicht-asiatisch vs. asiatisch

n. b.: nicht berechenbar, da für mindestens eine Subgruppe kein IDV angebar; n. r.: nicht relevant da ausschließlich asiatische Patienten; p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers

p-Wert <0,05 fett geschrieben

p-Wert ≥0,05 und <0,2 fett und kursiv geschrieben

Studientitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation.

Alter

Tabelle 4-99: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	Alter	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Appetitverlust	LUX-Lung 3	<65	139	33 (23,7)	67	36 (53,7)	0,08 [0,05; 0,14]
		≥65	90	33 (36,7)	44	25 (56,8)	0,18 [0,11; 0,30]
Fatigue	LUX-Lung 6	<65	175	22 (12,6)	95	40 (42,1)	0,06 [0,04; 0,11]
		≥65	64	19 (29,7)	18	4 (22,2)	0,30 [0,10; 0,87]
Nasenbluten	LUX-Lung 6	<65	175	29 (16,6)	95	36 (37,9)	5,12 [0,70; 37,68]
		≥65	64	10 (15,6)	18	25 (138,9)	0,52 [0,07; 4,07]
Verstopfung	LUX-Lung 3	<65	139	19 (13,7)	67	17 (25,4)	0,14 [0,07; 0,27]
		≥65	90	11 (12,2)	44	22 (50,0)	0,05 [0,02; 0,10]

Geschlecht

Tabelle 4-100: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	Geschlecht	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Diarrhö	LUX-Lung 3	männlich	82	79 (96,3)	37	7 (18,9)	31,87 [14,71; 69,04]
		weiblich	147	141 (95,9)	74	18 (24,3)	16,00 [9,79; 26,13]
	LUX-Lung 6	männlich	87	75 (86,2)	37	8 (21,6)	5,70 [2,75; 11,83]
		weiblich	152	139 (91,4)	76	9 (11,8)	15,99 [8,15; 31,38]
Fatigue	LUX-Lung 3	männlich	82	23 (28,0)	37	12 (32,4)	0,28 [0,14; 0,56]
		weiblich	147	39 (26,5)	74	43 (58,1)	0,09 [0,06; 0,14]
Leukopenie	LUX-Lung 6	männlich	87	9 (10,3)	37	29 (78,4)	0,02 [0,01; 0,03]
		weiblich	152	11 (7,2)	76	60 (78,9)	0,01 [0,00; 0,02]
Neuropathie	LUX-Lung 3	männlich	82	9 (11,0)	37	4 (10,8)	0,36 [0,11; 1,18]
		weiblich	147	16 (10,9)	74	18 (24,3)	0,13 [0,07; 0,26]
Nieren- insuffizienz	LUX-Lung 6	männlich	87	6 (6,9)	37	11 (29,7)	0,07 [0,02; 0,18]
		weiblich	152	9 (5,9)	76	4 (5,3)	0,30 [0,09; 0,98]

ECOG-PS

Tabelle 4-101: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	ECOG-PS	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Anämie	LUX-Lung 6	0	48	4 (8,3)	40	5 (12,5)	0,16 [0,04; 0,61]
		1	191	15 (7,9)	73	27 (37,0)	0,05 [0,02; 0,09]
Appetitverlust	LUX-Lung 3	0	92	20 (21,7)	39	21 (53,8)	0,08 [0,04; 0,15]
		1	137	46 (33,6)	71	40 (56,3)	0,14 [0,09; 0,22]
Diarrhö	LUX-Lung 3	0	92	90 (97,8)	39	8 (20,5)	32,23 [15,64; 66,42]
		1	137	130 (94,9)	71	17 (23,9)	15,45 [9,32; 25,61]
Fatigue	LUX-Lung 3	0	92	18 (20,0)	39	22 (56,4)	0,07 [0,04; 0,13]
		1	137	44 (32,1)	71	33 (46,5)	0,18 [0,12; 0,29]
Husten	LUX-Lung 6	0	48	10 (20,8)	40	1 (2,5)	2,44 [0,31; 19,03]
		1	191	33 (17,3)	73	9 (12,3)	0,39 [0,19; 0,82]
Stomatitis	LUX-Lung 3	0	92	66 (71,7)	39	10 (25,6)	2,43 [1,25; 4,73]
		1	137	102 (74,5)	71	9 (12,7)	5,50 [2,78; 10,87]
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	0	92	30 (32,6)	39	33 (84,6)	0,03 [0,02; 0,05]
		1	137	54 (39,4)	71	53 (74,6)	0,08 [0,06; 0,12]
Verstopfung	LUX-Lung 3	0	92	11 (12,0)	39	18 (46,2)	0,05 [0,02; 0,10]
		1	137	19 (13,9)	71	21 (29,6)	0,13 [0,07; 0,24]

EGFR-Mutationen (Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen)

Tabelle 4-102: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. andere Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	EGFR-Mutation	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Dyspnoe	LUX-Lung 3	Del 19	112	9 (8,0)	55	6 (10,9)	0,20 [0,07; 0,55]
		L858R	91	4 (4,4)	45	6 (13,3)	0,10 [0,03; 0,35]
		andere	26	5 (19,2)	11	1 (9,1)	1,49 [0,17; 12,78]
Fatigue	LUX-Lung 3	Del 19	112	31 (27,7)	55	32 (58,2)	0,09 [0,06; 0,15]
		L858R	91	23 (25,3)	45	19 (42,2)	0,14 [0,08; 0,26]
		andere	26	8 (30,8)	11	4 (36,4)	0,50 [0,15; 1,66]
	LUX-Lung 6	Del 19	124	15 (12,1)	58	22 (37,9)	0,06 [0,03; 0,12]
		L858R	89	22 (24,7)	43	18 (41,9)	0,14 [0,08; 0,26]
		andere	26	4 (15,4)	12	4 (33,3)	0,12 [0,03; 0,49]
Haarausfall	LUX-Lung 3	Del 19	112	9 (8,0)	55	10 (18,2)	0,12 [0,05; 0,28]
		L858R	91	15 (16,5)	45	9 (20,0)	0,25 [0,11; 0,58]
		andere	26	5 (19,2)	11	1 (9,1)	1,67 [0,20; 14,29]
Leukopenie	LUX-Lung 6	Del 19	124	9 (7,3)	58	41 (70,7)	0,01 [0,01; 0,02]
		L858R	89	11 (12,4)	43	36 (83,7)	0,02 [0,01; 0,03]
		andere	26	0 (0,0)	12	12 (100,0)	-
Niereninsuffizienz	LUX-Lung 3	Del 19	112	6 (5,4)	55	11 (20,0)	0,07 [0,03; 0,18]
		L858R	91	5 (5,5)	45	6 (13,3)	0,12 [0,04; 0,39]
		andere	26	3 (11,5)	11	1 (9,1)	0,87 [0,09; 8,38]
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	Del 19	112	45 (40,2)	55	41 (74,5)	0,07 [0,05; 0,11]
		L858R	91	30 (33,0)	45	37 (82,2)	0,04 [0,02; 0,06]
		andere	26	9 (34,6)	11	8 (72,7)	0,16 [0,06; 0,42]
Verstopfung	LUX-Lung 6	Del 19	124	2 (1,6)	58	17 (29,3)	0,01 [0,00; 0,04]
		L858R	89	6 (6,7)	43	12 (27,9)	0,06 [0,02; 0,15]
		andere	26	2 (7,7)	12	2 (16,7)	0,14 [0,02; 0,97]

EGFR-Mutation (häufige vs. seltene Mutationen)

Tabelle 4-103: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (häufige vs. seltene Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	EGFR-Mutation	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Appetitverlust	LUX-Lung 3	häufig	203	59 (29,1)	100	56 (56,0)	0,11 [0,07; 0,15]
		selten	26	7 (26,9)	11	5 (45,5)	0,29 [0,09; 0,90]
	LUX-Lung 6	häufig	213	35 (16,4)	101	41 (40,6)	0,08 [0,05; 0,13]
		selten	26	2 (7,7)	12	7 (58,3)	0,02 [0,00; 0,11]
Dyspnoe	LUX-Lung 3	häufig	203	13 (6,4)	100	12 (12,0)	0,15 [0,07; 0,33]
		selten	26	5 (19,2)	11	1 (9,1)	1,49 [0,17; 12,78]
Fatigue	LUX-Lung 3	häufig	203	54 (26,6)	100	51 (51,0)	0,11 [0,08; 0,16]
		selten	26	8 (30,8)	11	4 (36,4)	0,50 [0,15; 1,66]
Haarausfall	LUX-Lung 3	häufig	203	24 (11,8)	100	19 (19,0)	0,17 [0,09; 0,32]
		selten	26	5 (19,2)	11	1 (9,1)	1,67 [0,20; 14,29]
Niereninsuffizienz	LUX-Lung 3	häufig	203	11 (5,4)	100	17 (17,0)	0,09 [0,04; 0,18]
		selten	26	3 (11,5)	11	1 (9,1)	0,87 [0,09; 8,38]
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	häufig	203	75 (36,9)	100	78 (78,0)	0,05 [0,04; 0,07]
		selten	26	9 (34,6)	11	8 (72,7)	0,16 [0,06; 0,42]
Verstopfung	LUX-Lung 6	häufig	213	8 (3,8)	101	29 (28,7)	0,03 [0,01; 0,06]
		selten	26	2 (7,7)	12	2 (16,7)	0,14 [0,02; 0,97]

Ethnie

Tabelle 4-104: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Ethnie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Endpunkt	Studie	Ethnie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Appetitverlust	LUX-Lung 3	asiatisch	165	54 (32,7)	80	53 (66,3)	0,09 [0,06; 0,13]
		nicht-asiatisch	64	12 (18,8)	31	8 (25,8)	0,24 [0,10; 0,59]
Niereninsuffizienz	LUX-Lung 3	asiatisch	165	10 (6,1)	80	16 (20,0)	0,08 [0,04; 0,18]
		nicht-asiatisch	64	4 (6,3)	31	2 (6,5)	0,36 [0,07; 1,95]
Stomatitis	LUX-Lung 3	asiatisch	165	141 (85,5)	80	16 (20,0)	5,57 [3,32; 9,34]
		nicht-asiatisch	64	27 (42,2)	31	3 (9,7)	2,28 [0,69; 7,51]

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Der Nutzen von Afatinib wurde bereits durch die Zulassungsbehörden bestätigt. Im Dossier insgesamt wie auch in der folgenden Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT wird daher explizit der Zusatznutzen gegenüber den ZVT betrachtet. Im Folgenden werden die Ergebnisse für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) aus den LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien zusammengefasst.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) zeigte sich auf der Basis noch unreifer Daten für das OS kein Überlebensvorteil von Afatinib gegenüber der Vergleichstherapie. Für den Endpunkt OS muss jedoch ein möglicher Einfluss von überlagernden Effekten durch Folgetherapien, die nach Progression in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 erlaubt waren, berücksichtigt werden. Für das OS ergab sich in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 ein Beleg für eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation, was eine getrennte Betrachtung der Ergebnisse für Del 19, L858R und andere Mutationen nach sich zog.

Trotz der unterschätzten Effekte von Afatinib wurde auf Basis unreifer Daten der LUX-Lung 3 Studie (Datenschnitt: Januar 2013) in der Subgruppe der Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation vom Typ Del 19 ein statistisch signifikanter Unterschied im OS zugunsten von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed beobachtet (HR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,85]; $p=0,0059$). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit L858R Mutation als auch in der Subgruppe der Patienten mit häufigen Mutationen (L858R und Del 19) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der kleinen und bezüglich der Tumorlast und dem Vorhandensein von Metastasen sehr heterogenen Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen (nicht L858R und nicht Del 19) war ein gegenläufiger Effekt beobachtbar, der statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 3,08 [1,04; 9,15]; $p=0,0337$). Hier ist jedoch zu beachten, dass dies eine kleine heterogene Subgruppe ist und zusätzlich Ungleichgewichte bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren wie Hirn-, Leber- und Knochenmetastasen vorlagen. Daher ist dieses Ergebnis als nicht aussagekräftig zu werten, insbesondere da dies in der LUX-Lung 6 nicht bestätigt wurde.

Die Ergebnisse der LUX-Lung 3 Studie zum OS für die Gruppe der Patienten mit einer Del 19-Mutation des EGFR wurden in der LUX-Lung 6 Studie bestätigt: Patienten mit einer EGFR-Mutation vom Typ Del 19 im Afatinib-Arm hatten einen statistisch signifikanten

Überlebensvorteil gegenüber Patienten im Cisplatin+Gemcitabin-Arm (HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,80]; $p=0,0036$), während sich für die anderen Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten.

Die primäre Analyse des OS wird nach einer ausreichenden Anzahl an Ereignissen (ca. 209 beobachtete Todesfälle) durchgeführt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) ergab sich bei Behandlung mit Afatinib sowohl im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed als auch im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 4,2 bzw. 5,4 Monate (HR: 0,58 [0,43; 0,78]; $p=0,0004$ bzw. HR: 0,28 [0,20; 0,39]; $p<0,0001$).

Objektive Ansprechrates

Unter Afatinib zeigten in der Studie LUX-Lung 3 56,1% der Patienten ein objektives Ansprechen, während im Cisplatin+Pemetrexed-Arm 22,6% der Patienten ein objektives Ansprechen erreichten. Der entsprechende Effektschätzer weist auf eine signifikante 2,48-fache Erhöhung der ORR durch Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed hin (RR [95%-KI]: 2,48 [1,74; 3,54]; $p<0,0001$). Dieses Ergebnis wird unterstützt durch das Ergebnis zur ORR aus der Studie LUX-Lung 6, wo eine Ansprechrates von 66,9% im Afatinib-Arm gegenüber einer ORR von 23,0% im Cisplatin+Gemcitabin-Arm beobachtet wurde. Der Effektschätzer deutet auf eine 2,92-fach höhere Chance auf ein Tumorsprechen mit Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin hin (RR [95%-KI]: 2,92 [2,08; 4,09]; $p<0,0001$).

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) zeigte sich durch Afatinib im Vergleich zur Kombinationschemotherapie ein Zusatznutzen im Sinne einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung folgender auf dem EORTC QLQ-C30 erfasster Symptome:

<i>Dyspnoe</i>	LUX-Lung 3 (RR=1,49 [1,07; 2,08]; $p=0,0195$) LUX-Lung 6 (RR=1,43 [1,05; 1,94]; $p=0,0229$)
<i>Fatigue</i>	LUX-Lung 6 (RR=2,04 [1,33; 3,11]; $p=0,0010$)
<i>Appetitverlust</i>	LUX-Lung 6 (RR=2,25 [1,39; 3,65]; $p=0,0010$)
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	LUX-Lung 3 (RR=2,62 [1,34; 5,13]; $p=0,0051$)
<i>Verstopfung</i>	LUX-Lung 6 (RR=2,27 [1,24; 4,14]; $p=0,0078$)

Unter Afatinib zeigten statistisch signifikant weniger Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) eine relevante Verbesserung bezüglich des Symptoms Diarrhö:

Diarrhö LUX-Lung 3 (RR=0,34 [0,16, 0,70]; p=0,0036)

Für folgende Symptome ergab sich durch Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie ein statistisch signifikanter Zusatznutzen im Sinne einer Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik:

Dyspnoe LUX-Lung 3 (HR=0,48 [0,33; 0,68]; p<0,0001)
LUX-Lung 6 (HR=0,43 [0,30; 0,62]; p<0,0001)

Schlaflosigkeit LUX-Lung 6 (HR=0,46 [0,32; 0,66]; p<0,0001)

Schmerzen LUX-Lung 6 (HR=0,70 [0,51; 0,96]; p=0,0265)

Fatigue LUX-Lung 3 (HR=0,69 [0,52; 0,92] ; p=0,0094)
LUX-Lung 6 (HR=0,53 [0,40; 0,71]; p<0,0001)

Übelkeit und Erbrechen LUX-Lung 3 (HR=0,55 [0,40; 0,74]; p<0,0001)
LUX-Lung 6 (HR=0,25 [0,19; 0,35]; p<0,0001)

Appetitverlust LUX-Lung 6 (HR=0,44 [0,32; 0,59]; p<0,0001)

Verstopfung LUX-Lung 6 (HR=0,37 [0,26; 0,54]; p<0,0001)

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik bezüglich Diarrhö ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie:

Diarrhö LUX-Lung 3 (HR=7,74 [5,15; 11,63]); p<0,0001)
LUX-Lung 6 (HR=5,57 [3,83; 8,11]); p<0,0001)

EORTC QLQ-LC13

Für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) zeigte sich durch Afatinib im Vergleich zur Kombinationschemotherapie ein Zusatznutzen im Sinne einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung folgender auf dem EORTC QLQ-LC13 erfasster Symptome:

Dyspnoe LUX-Lung 3 (RR=1,68 [1,16; 2,43] ; p=0,0061)
LUX-Lung 6 (RR=2,35 [1,50; 3,67] ; p=0,0002)

Husten LUX-Lung 3 (RR=1,53 [1,16; 2,03] ; p=0,0028)
LUX-Lung 6 (RR=1,56 [1,22; 1,99] ; p=0,0004)

Lungenkrebs Symptome LUX-Lung 6 (RR=2,76 [1,75; 4,36] ; p<0,0001)

Schmerzen (Arm, Schulter) LUX-Lung 3 (RR=1,70 [1,08; 2,69] ; p=0,0215)
LUX-Lung 6 (RR=1,49 [1,05; 2,12] ; p=0,0258)

Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 6 (RR=1,56 [1,11; 2,21]; p=0,0115)
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 6 (RR=1,51 [1,00; 2,27]; p=0,0476)
Haarausfall	LUX-Lung 6 (RR=4,85 [1,52; 15,43]; p=0,0076)

Für folgende Symptome ergab sich durch Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie ein Zusatznutzen im Sinne einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik:

Dyspnoe	LUX-Lung 3 (HR=0,68 [0,50; 0,93]; p=0,0145) LUX-Lung 6 (HR=0,54 [0,40; 0,73] ; p<0,0001)
Husten	LUX-Lung 3 (HR=0,60 [0,41; 0,87] ; p=0,0072) LUX-Lung 6 (HR=0,45 [0,30; 0,69] ; p=0,0001)
Lungenkrebs Symptome	LUX-Lung 3 (HR=0,62 [0,41; 0,94] ; p=0,0226) LUX-Lung 6 (HR=0,24 [0,15; 0,37] ; p<0,0001)
Schmerzen (Arm, Schulter)	LUX-Lung 6 (HR=0,55 [0,38; 0,79] ; p=0,0011)
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3 (HR=0,65 [0,44; 0,94] ; p=0,0226) LUX-Lung 6 (HR=0,52 [0,35; 0,75] ; p=0,0005)
Haarausfall	LUX-Lung 3 (HR=0,61 [0,46; 0,81] ; p=0,0005) LUX-Lung 6 (HR=0,27 [0,20; 0,37] ; p<0,0001)

Für folgende Symptome ergab sich durch Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie ein Nachteil im Sinne einer statistisch signifikanten Verkürzung der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik:

Mundschmerzen	LUX-Lung 3 (HR=2,47 [1,86; 3,28] ; p<0,0001) LUX-Lung 6 (HR=2,63 [1,88; 3,68] ; p<0,0001)
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 6 (HR=1,55 [1,12; 2,13] ; p=0,0071)
Schluckbeschwerden	LUX-Lung 3 (HR=1,85 [1,31; 2,61] ; p=0,0004) LUX-Lung 6 (HR=1,56 [1,06; 2,30] ; p=0,0233)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) zeigte sich durch Afatinib im Vergleich zur Kombinationschemotherapie ein Zusatznutzen im Sinne einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung folgender auf dem EORTC QLQ-C30 erfasster Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 6 (RR=1,87 [1,20; 2,90]; p=0,0057)
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3 (RR=2,17 [1, 21; 3,88]; p=0,0092) LUX-Lung 6 (RR=1,78 [1,08; 2,92]; p=0,0225)
Rollenfunktion	LUX-Lung 6 (RR=1,63[1,04; 2,56]; p=0,0327)
Soziale Funktion	LUX-Lung 6 (RR=1,93 [1,20; 3,09]; p=0,0064)

Für folgende Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab sich durch Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie ein Zusatznutzen im Sinne einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung:

Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 6 (HR=0,56 [0,41;0,76]; p=0,0002)
Emotionale Funktion	LUX-Lung 6 (HR=0,54 [0,38;0,77]; p=0,0005)
Kognitive Funktion	LUX-Lung 6 (HR=0,70 [0,51;0,96]; p=0,0269)
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3 (HR=0,73 [0,54;0,98]; p=0,0353) LUX-Lung 6 (HR=0,37 [0,26;0,51]; p<0,0001)
Rollenfunktion	LUX-Lung 6 (HR=0,65 [0,47;0,89]; p=0,0062)
Soziale Funktion	LUX-Lung 6 (HR=0,53 [0,40;0,71]; p<0,0001)

Für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D ergaben sich statistisch signifikante Vorteile durch Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie:

EQ-5D UK Utility	LUX-Lung 6 (MWD: 0,065 [0,035; 0,095]; p<0,0001)
EQ VAS	LUX-Lung 6 (MWD: 6,4 [4,6; 8,1]; p<0,0001)

Nebenwirkungen

Gesamtrate UE

Bei Patienten ohne Vorbehandlung wurde bei fast allen Patienten in beiden Behandlungsgruppen ein UE dokumentiert. In der LUX-Lung 3 Studie ließen sich zwischen Afatinib- und Cisplatin+Pemetrexed-Patienten keine Unterschiede bezüglich der Inzidenzdichte (pro Patientenjahr) feststellen. Die Inzidenzdichte in der LUX-Lung 6 Studie ist aber signifikant kleiner für die Afatinib-Gruppe im Vergleich zur Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe. Das IDV [95%-KI] von 0,54 [0,43; 0,67] weist einen Zusatznutzen von Afatinib nach.

Gesamtrate SUE

Der Anteil von Patienten mit einem SUE lag in der Afatinib-Gruppe in beiden Studien leicht über dem Niveau der Chemotherapie. Jedoch war die für die Beobachtungszeit adjustierte Inzidenzdichte im Afatinib-Arm wesentlich geringer, was zu einer signifikanten Überlegenheit von Afatinib gegenüber der Chemotherapie bezüglich des Ratenverhältnisses führt. In der LUX-Lung 3 Studie liegt dieses IDV [95%-KI] bei 0,41 [0,26; 0,66], in der LUX-Lung 6 Studie bei 0,40 [0,21; 0,77].

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Der Anteil an Patienten mit einem UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 war in beiden Behandlungsarmen der LUX-Lung 3 Studie ähnlich. Die Inzidenzdichte (pro Patientenjahr) war jedoch für die Afatinib-Gruppe mit 1,18 vs. 3,17 in der Cisplatin+Pemetrexed-Gruppe geringer (IDV [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,50]). In der LUX-Lung 6 Studie erlitten im Beobachtungszeitraum signifikant weniger Patienten unter Afatinib-Behandlung ein UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 als unter Cisplatin+Gemcitabin (46,9% vs. 61,9%; RR [95%-KI]: 0,76 [0,62; 0,92]). Berücksichtigt man zudem die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen, so zeigt sich eine deutliche, statistisch signifikante Reduktion der Inzidenzdichte (pro Patientenjahr) von 84% durch Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (IDV [95%-KI]: 0,16 [0,12; 0,22]).

Therapieabbrüche aufgrund UE

Die Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE pro Patientenjahr betrug in der LUX-Lung 3 Studie 0,15 im Afatinib-Arm bzw. 0,51 im Cisplatin+Pemetrexed-Arm und in der LUX-Lung 6 Studie 0,09 im Afatinib-Arm bzw. 1,57 im Cisplatin+Gemcitabin-Arm. Die Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE (pro Patientenjahr) war in beiden Studien (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6) unter Afatinib-Therapie statistisch signifikant geringer als unter Cisplatin+Pemetrexed (IDV [95%-KI]: 0,28 [0,16; 0,51]) oder Cisplatin+Gemcitabin (IDV [95%-KI]: 0,06 [0,03; 0,09]). In der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich bereits ohne Berücksichtigung der variablen Beobachtungsdauern anhand der naiven Proportionen (9,6% vs. 39,8%) ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (RR [95%-KI]: 0,24 [0,15; 0,38]). Auch in der LUX-Lung 3 Studie waren die naiven Proportionen für Afatinib (14,0) leicht niedriger als für Cisplatin+Pemetrexed (15,3).

Besondere Nebenwirkungen

Für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) zeigte sich durch die Afatinib-Behandlung im Vergleich zur Chemotherapie ein Zusatznutzen im Sinne eines statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteils bei folgenden besonderen Nebenwirkungen:

Anämie	LUX-Lung 3 (IDV 0,06 [0,03; 0,12]) LUX-Lung 6 (IDV 0,07 [0,04; 0,12])
Appetitverlust	LUX-Lung 3 (IDV 0,12 [0,08; 0,16]) LUX-Lung 6 (IDV 0,07 [0,05; 0,11])
Dyspnoe	LUX-Lung 3 (IDV 0,20 [0,10; 0,42])
Fatigue	LUX-Lung 3 (IDV 0,13 [0,09; 0,18]) LUX-Lung 6 (IDV 0,10 [0,06; 0,15])
Haarausfall	LUX-Lung 3 (IDV 0,21 [0,12; 0,38]) LUX-Lung 6 (IDV 0,07 [0,03; 0,19])
Husten	LUX-Lung 3 (IDV 0,27 [0,16; 0,46])
Leukopenie	LUX-Lung 3 (IDV 0,03 [0,01; 0,05]) LUX-Lung 6 (IDV 0,01 [0,01; 0,02])
Niereninsuffizienz	LUX-Lung 3 (IDV 0,11 [0,05; 0,22]) LUX-Lung 6 (IDV 0,13 [0,06; 0,27])
Neuropathie	LUX-Lung 3 (IDV 0,17 [0,10; 0,31]) LUX-Lung 6 (IDV 0,16 [0,05; 0,51])
Thrombozytopenie	LUX-Lung 3 (IDV nicht berechenbar; Inzidenzdichte Afatinib: 0,00 vs. Inzidenzdichte Cisplatin+Pemetrexed: 0,28) LUX-Lung 6 (IDV 0,03 [0,01; 0,08])
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3 (IDV 0,06 [0,04; 0,08]) LUX-Lung 6 (IDV 0,01 [0,01; 0,02])
Verstopfung	LUX-Lung 3 (IDV 0,09 [0,06; 0,14]) LUX-Lung 6 (IDV 0,03 [0,02; 0,07])

Für folgende besondere Nebenwirkungen zeigte sich durch die Afatinib-Behandlung im Vergleich zur Chemotherapie ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nachteil:

Diarrhö	LUX-Lung 3 (IDV 19,86 [13,10; 30,04]) LUX-Lung 6 (IDV 10,71 [6,54; 17,55])
Hautausschlag	LUX-Lung 3 (IDV 25,11 [14,03; 44,93])

	LUX-Lung 6 (IDV 8,39 [4,57; 15,40])
<i>Nagelveränderung</i>	LUX-Lung 3 (IDV nicht berechenbar; Inzidenzdichte Afatinib: 1,57 vs. Inzidenzdichte Cisplatin+Pemetrexed: 0,00) LUX-Lung 6 (IDV nicht berechenbar; Inzidenzdichte Afatinib: 0,46 vs. Inzidenzdichte Cisplatin+Pemetrexed: 0,00)
<i>Stomatitis</i>	LUX-Lung 3 (IDV 3,87 [2,41; 6,22]) LUX-Lung 6 (IDV 5,33 [2,35; 12,08])
<i>Trockene Haut</i>	LUX-Lung 3 (IDV 7,09 [1,74; 28,92])

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend						

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein
Nicht zutreffend				

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Im Abschnitt 4.3.2.3 wird die Fragestellung 3 zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib oder Gefitinib für Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie) diskutiert. Für Erlotinib und Gefitinib wird die in der Literatur vorliegende Evidenz ermittelt, die einen deskriptiven Vergleich mit Afatinib ermöglichen könnte. Als Evidenz für Afatinib wird die LUX-Lung 2 Studie herangezogen. Die im Folgenden präsentierten Ergebnisse der LUX-Lung 2 Studie beziehen sich auf mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten (Zweitlinie). Aufgrund des Wirkmechanismus von Afatinib, ist von einer Übertragbarkeit der Zweitlinienergebnisse auf die Folgelinien auszugehen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

In den folgenden Abschnitten 4.3.2.3.1.1-4.3.2.3.1.4 werden die Studien dargestellt, die als Evidenz für die ZVT Erlotinib und Gefitinib sowie für Afatinib gemäß des Vorgehens in Abschnitt 4.2.3 identifiziert werden konnten.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-113: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja /nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LUX-Lung 2 (NCT00525148)	Ja	Laufend	Voraussichtlich ~72 Monate ¹ Beginn: 21. August 2007 Teil 1: 17. Juli 2008 (Interimsanalyse) Teil 2: 1. Datenschnitt: 25. Februar 2010 (1. Interimsbericht) 2. Datenschnitt: 06. April 2011 (2. Interimsbericht) ²	Afatinib – kein Kontrollarm
1200.45 ²² (NCT01649284)	Nein	Laufend	Voraussichtlich ~17 Monate Beginn: 19. Juli 2012	Afatinib – kein Kontrollarm
1200.55 ¹⁹ (NCT01853826)	Nein	Laufend	Voraussichtlich ~25 Monate Beginn: 09. August 2013	Afatinib – kein Kontrollarm
¹ Die Studie ist noch nicht beendet. Patienten sind noch in Behandlung.				
² Die Daten im Dossier basieren auf den gekennzeichneten Analysen.				

Der Informationsstand bezieht sich auf den 21.08.2013.

²² Expanded Access-Programm

Tabelle 4-114: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
1200.45 (NCT01649284)	Laufende Studie, keine (Zwischen-)Ergebnisse verfügbar
1200.55 (NCT01853826)	Laufende Studie, keine (Zwischen-)Ergebnisse verfügbar

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde je eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach klinischen Studien mit den ZVT Erlotinib und Gefitinib für Fragestellung 3 (Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung [Zweitlinie]) durchgeführt.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen bibliografischen Literaturrecherchen wurden in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien für Erlotinib und Gefitinib in der jeweilige Datenbank sind in Tabelle 4-136, Tabelle 4-137, Tabelle 4-138 und Tabelle 4-139, Tabelle 4-140, Tabelle 4-141 abgebildet. Die Suchen in den Datenbanken Embase und Cochrane fanden am 25.08.2013 statt, die Suchen in Cochrane am 03.09.2013. Die Suchergebnisse wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-4 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur eine Person als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Personen nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant ausgeschlossen oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Im Folgenden sind die Ergebnisse für Studien mit Erlotinib dargestellt, die sich für einen deskriptiven Vergleich mit Afatinib eignen könnten.

Für Erlotinib ergab sich eine Trefferzahl von insgesamt 5.723 Zitaten. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=528) wurden die verbleibenden 5.195 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 5.065 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 130 verbliebenen Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft.

Im Ergebnis entsprachen 127 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-142). Somit ergab die bibliografische

Literaturrecherche nach Studien für die Vergleichstherapie Erlotinib 3 relevante Publikationen. Diese Publikationen beziehen sich auf 3 klinische Studien (Tabelle 4-118).

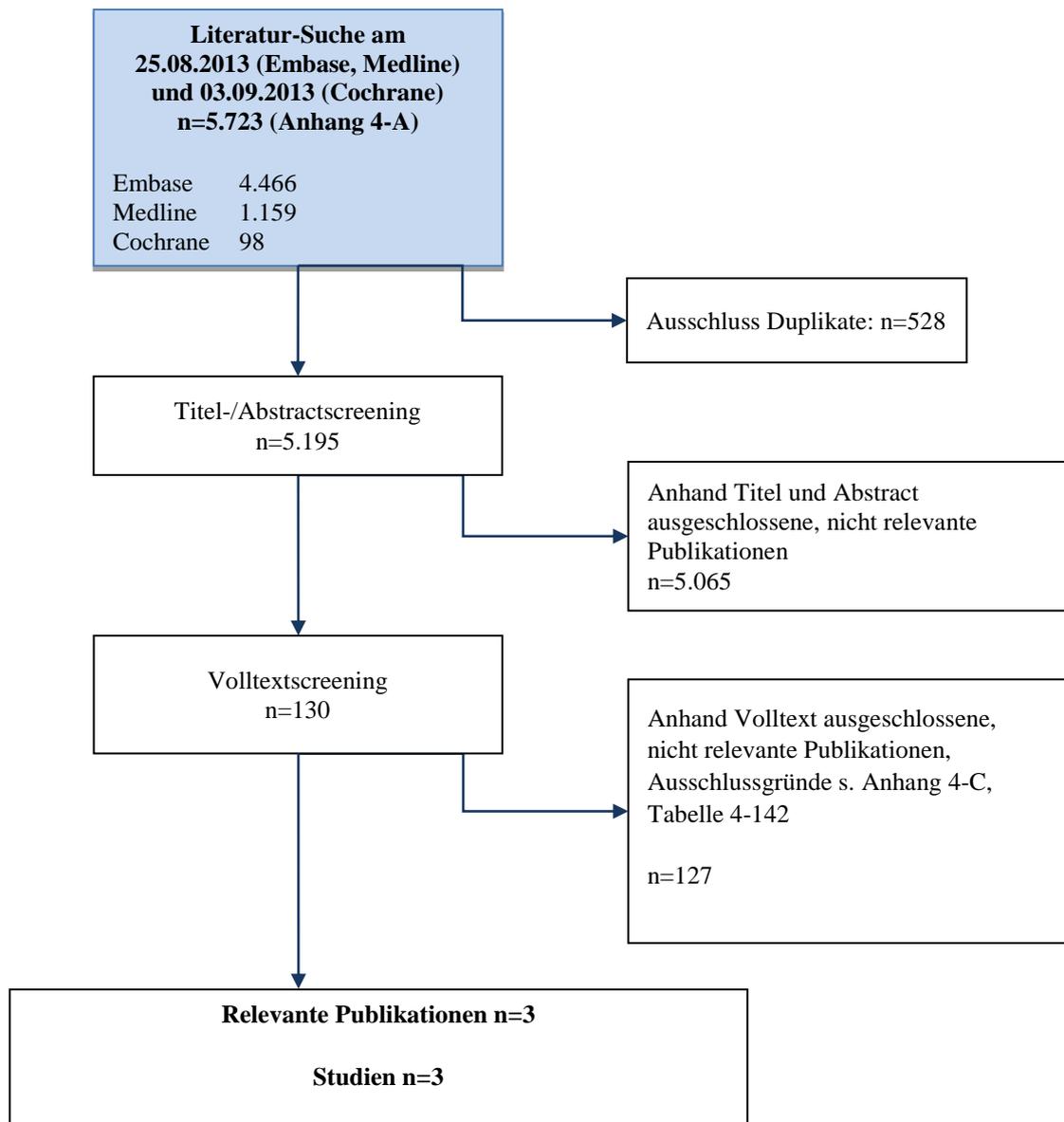


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie Erlotinib

Im Folgenden sind die Ergebnisse für Studien mit Gefitinib dargestellt, die sich für einen deskriptiven Vergleich mit Afatinib eignen könnten.

Für Gefitinib ergab sich eine Trefferzahl von insgesamt 6.306 Zitaten. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=659) wurden die verbleibenden 5.647 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 5.483 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 164 verbleibenden Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft.

Im Ergebnis entsprachen 156 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-143). Somit ergab die bibliografische Literaturrecherche nach Studien für die Vergleichstherapie Gefitinib 8 relevante Publikationen. Diese Publikationen beziehen sich auf 7 klinische Studien (Tabelle 4-118).

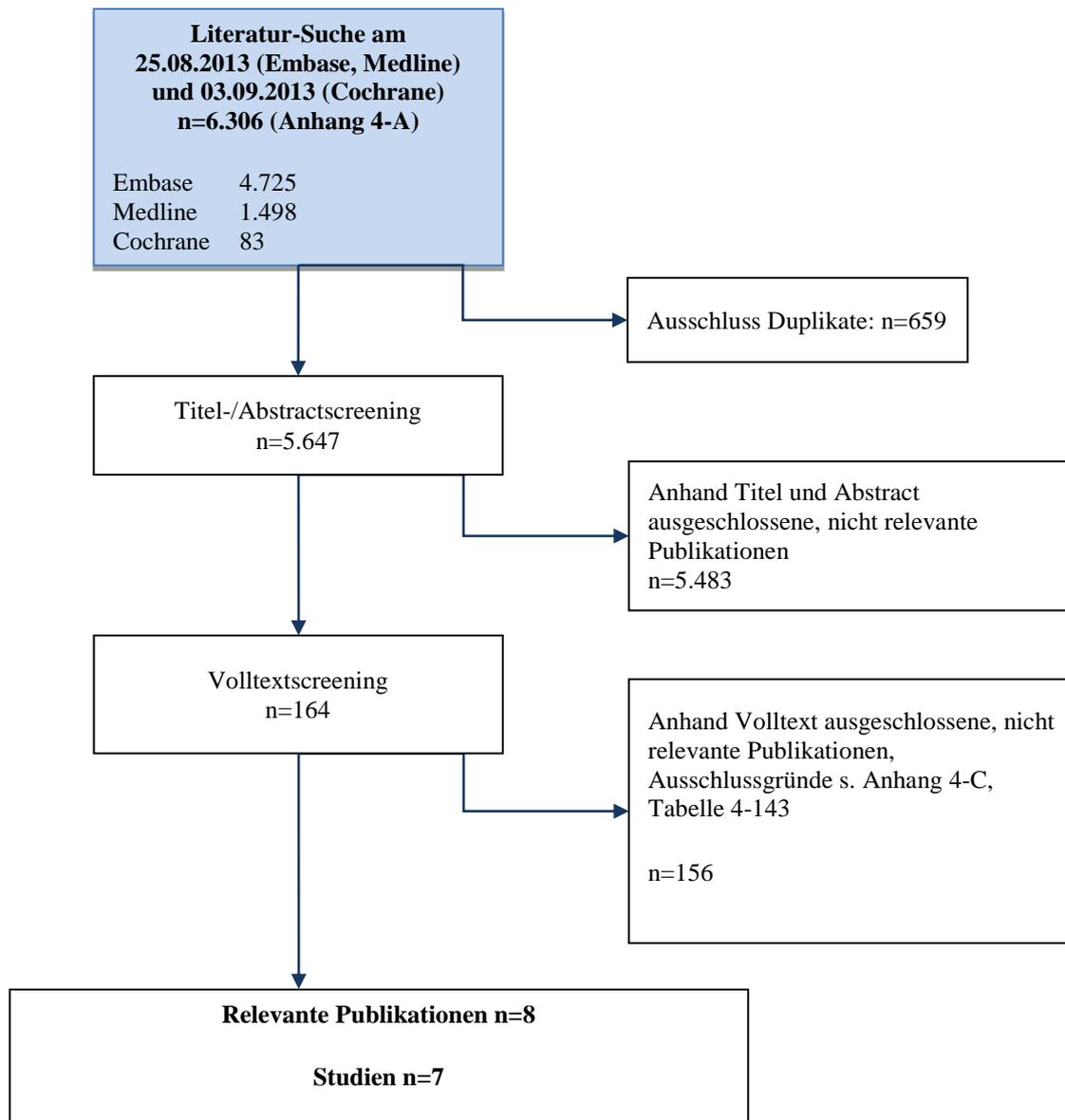


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie Gefitinib

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-115: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
LUX-Lung 2	ClinicalTrials.gov (NCT00525148) (ClinicalTrials.gov, 2013c) WHO ICTRP (NCT00525148) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2013b)	Ja	n.d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. : bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Tabelle 4-116: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie Erlotinib

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
BeTa	ClinicalTrials.gov (NCT00130728) (ClinicalTrials.gov, 2011a) WHO ICTRP (NCT00130728) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012e)	Nein	Ja (Herbst et al., 2011)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. : bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Tabelle 4-117: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie Gefitinib

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
V-15-32	ClinicalTrials.gov (NCT00252707)(ClinicalTrials.gov, 2007) WHO ICTRP (NCT00252707) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012a)	Nein	Nein
INTEREST	ClinicalTrials.gov (NCT00076388) (ClinicalTrials.gov, 2011b) WHO ICTRP (NCT00076388) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012b)	Nein	Ja (Kim et al., 2008) (Douillard et al., 2010)
SELINE	ClinicalTrials.gov (NCT00608868) (ClinicalTrials.gov, 2012) WHO ICTRP (NCT00608868) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012c)	Nein	Ja (Lee et al., 2012)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für weitere Untersuchungen

Tabelle 4-118: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
zu bewertendes Arzneimittel Afatinib						
LUX-Lung 2 (NCT00525148)	Ja	Ja	Nein	Ja (Teil 2, 2. Interimsbericht) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2013c; World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2013b)	Ja (Yang et al., 2012)
ZVT Erlotinib						
BeTa (NCT00130728)	-	-	Ja	Nein	Ja (ClinicalTrials.gov, 2011a; World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012e)	Ja (Herbst et al., 2011)
Unspezifizierte Phase-II-Studie zu Erlotinib vs. Gefitinib	-	-	Ja	Nein	Nein	Ja (Kim et al., 2012)
Unspezifizierte Studie zu Docetaxel und Erlotinib bei Zweitlinien-Therapie	-	-	Ja	Nein	Nein	Ja (Krawczyk et al., 2012)
ZVT Gefitinib						
INTEREST (NCT00076388)	-	-	Ja	Nein	Ja (ClinicalTrials.gov, 2011b; World Health Organization - International Clinical Trial	Ja (Kim et al., 2008) (Douillard et al., 2010)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
					Registry Platform, 2012b)	
Unspezifizierte Phase-II-Studie zu Erlotinib vs. Gefitinib	-	-	Ja	Nein	Nein	Ja (Kim et al., 2012)
SELINE (NCT00608868)	-	-	Ja	Nein	Ja (ClinicalTrials.gov, 2012; World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012c)	Ja (Lee et al., 2012)
KCSG-LU08-01	-	-	Ja	Nein	Nein	Ja (Sun et al., 2012)
Unspezifizierte Phase-II-Studie zu Gefitinib	-	-	Ja	Nein	Nein	Ja (Sutani et al., 2006)
Unspezifizierte Studie mit Gefitinib nach einer Chemotherapie	-	-	Ja	Nein	Nein	Ja (Wu et al., 2010)
Unspezifizierte Studie zu Gefitinib und Chemotherapien	-	-	Ja	Nein	Nein	Ja (Yoshida et al., 2010)
V-15-32 (NCT00252707)	-	-	Ja	Nein	Ja (ClinicalTrials.gov, 2007; World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2012a)	Ja (Maruyama et al., 2008)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Die Charakteristika der LUX-Lung 2 Studie bezüglich Studiendesign, Intervention und Studiendauer werden in Tabelle 4-119 beschrieben. In Tabelle 4-120 werden daran anschließend die Charakteristika der in die LUX-Lung 2 Studie eingeschlossenen Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie) präsentiert.

Die eingeschlossenen Studien für die ZVT Erlotinib sowie die ZVT Gefitinib beinhalten keine Patientencharakteristika für die hier relevante Population von Zweitlinienpatienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Somit kann die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zwischen der LUX-Lung 2 Studie und den Erlotinib- bzw. Gefitinib-Studien nicht überprüft werden. Die Vergleichsstudien wurden eingeschlossen, sofern in den Publikationen Zweitlinienpatienten mit aktivierender EGFR-Mutation separat betrachtet wurden. Die Auswertung dieser Population erfolgte in der Literatur ausschließlich als Subgruppenanalyse, so dass sehr eingeschränkt Ergebnisse berichtet werden. Häufig wird zudem nur eine Subpopulation auf aktivierende EGFR-Mutationen getestet. Dies hat zur Folge, dass sehr geringe Patientenzahlen in die Subgruppenanalysen eingehen. Eine valide Ergebnisberichterstattung ist auf dieser Basis nicht möglich. Daher werden im Folgenden nur die Ergebnisse der LUX-Lung 2 Studie berichtet.

Tabelle 4-119: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Intervention	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LUX Lung 2 (NCT0052514)	binational, oligozentrisch, einarmig, offen, zweistufig, explorativ, Phase-II-Studie	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB oder IV [UICC 6. Auflage]), die eine aktivierende EGFR-Mutation innerhalb von Exon 18 bis Exon 21 aufweisen. Chemotherapie- naïve Patienten oder Patienten mit Progression nach einer Erstlinien- Chemotherapie	Einmal täglich oral 40 mg ¹ bzw. 50 mg Afatinib- Filmtablette	Voraussichtlich ~72 Monate <u>Run-in:</u> Keine Run-in Phase vorgesehen; die Behandlung startete nach dem Screening mit Tag 1 <u>Behandlung:</u> Behandlung bis Krankheitsfortschritt oder inakzeptables UE <u>Nachbeobachtung:</u> Erste Follow-Up- Visite 28 Tage (+/-7 Tage) nach Studienende; weitere Follow-Up-Visiten in 12-wöchigen Intervallen oder früher, falls nötig	Ort: USA, Taiwan Zeitraum: Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen Beginn: 21. August 2007 - Teil 1: 17. Juli 2008 (Interimsanalyse) Teil 2: 1. Datenschnitt: 25. Februar 2010 (1. Interimsbericht) 2. Datenschnitt: 06. April 2011 (2. Interimsbericht)	Primärer Endpunkt: ORR Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: PFS, OS, UE
<p>¹ Die 40 mg Startdosierung wurde erst im Laufe der Studie durch eine Protokollergänzung eingeführt.</p>						

Die LUX-Lung 2 ist eine Phase-II-Studie, die binational, oligozentrisch sowie aufgrund ihres explorativen Charakters einarmig und offen angelegt ist (siehe Tabelle 4-119). Es wird ein zweistufiges Design verfolgt. In der ersten Stufe wurden mit zytotoxischer Chemotherapie vorbehandelte Patienten (Zweitlinienpatienten) aufgenommen. Nachdem alle 40 Patienten der ersten Stufe mindestens einen 28-Tage Zyklus durchlaufen hatten und sich zeigte, dass mehr als 16 Probanden objektiv auf die Behandlung ansprachen (ORR), ging die Studie in Stufe 2 über. In Stufe 2 wurden zusätzlich weitere vorbehandelte Patienten sowie auch Erstlinienpatienten aufgenommen. Insgesamt umfasste die LUX-Lung 2 Studie nach Abschluss der Rekrutierung 129 Probanden, die nach Erst- bzw. Zweitlinienpatienten und der Startdosis (40 mg vs. 50 mg) in vier Kohorten eingeteilt werden können.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Stadium IIIB oder IV (UICC 6. Auflage), die eine aktivierende EGFR-Mutation innerhalb von Exon 18 bis Exon 21 aufweisen und mit zytotoxischer Chemotherapie vorbehandelt sind (1. Stufe). Weitere Einschlusskriterien sind ein ECOG-PS 0-1, eine mit Magnetresonanztomografie genau zu vermessende Tumorkläsion, eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten sowie eine vorliegende Einverständniserklärung nach ICH-GCP. Ausgeschlossen wurden Patienten mit mehr als einer vorhergehenden Chemotherapie aufgrund eines relapsierten und/oder metastasierten NSCLC. Eine frühere Behandlung mit auf EGFR zielenden kleinen Molekülen oder Antikörpern, eine Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn oder aktive Metastasen im Gehirn führten ebenfalls zu keinem Einschluss. Alle weiteren Ausschlusskriterien sind im Anhang 4-F aufgelistet.

Die binationale, oligozentrische LUX-Lung 2 Studie wurde an 7 Zentren in Taiwan und 23 Zentren in den USA durchgeführt. Die Einnahme von Afatinib erfolgt einmal täglich über einen Zyklus von 21 Tagen. Erst bei einer feststellbaren Krankheitsprogression oder einem inakzeptablen UE wurde die Behandlung laut Protokoll abgebrochen. Die Startdosis von Afatinib entsprach zunächst einer 50 mg Filmtablette. Erst im Dezember 2008, während der Stufe 2 der Studie wurde die Startdosis per Protokollergänzung auf 40 mg gesenkt. Diese Ausgangsdosis konnten nach Dosis-Anpassungsplan auf 40 mg (*q. d.*), 30 mg (*q. d.*) oder 20 mg (*q. d.*) angepasst werden. Aufgrund des zweistufigen Designs und der Anpassung der Startdosis während der zweiten Stufe ergaben sich vier verschiedene Patientenkohorten:

1. Erstlinienpatienten mit einer Startdosis von 40 mg (N=23)
2. Erstlinienpatienten mit einer Startdosis von 50 mg (N=38)
3. Zweitlinienpatienten mit einer Startdosis von 40 mg (N=7)
4. Zweitlinienpatienten mit einer Startdosis von 50 mg (N=61)

Die Darstellung der LUX-Lung 2 Studie erfolgt in diesem Dossier in der Regel nur für die Zweitlinienpatienten. Für die UE werden hingegen Erst- und Zweitlinienpatienten zusammen und dafür getrennt nach der jeweiligen Startdosierung ausgewiesen, weil der Studienbericht der LUX-Lung 2 Studie keine separate Betrachtung der Erst- und Zweitlinienpatienten für diesen Endpunkt vorsieht (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011).

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studienpopulation in der Zweitlinie – LUX-Lung 2

	Afatinib 40 mg (N=7) ^a	Afatinib 50 mg (N=61)
Alter in Jahren		
Mean (SD)	57 (14,5)	61 (11,5)
Median (min-max)	49 (40-78)	61 (35-82)
Altersgruppen: n (%)		
<65 Jahre	5 (71,4)	35 (57,4)
≥65 Jahre	2 (28,6)	26 (42,6)
Geschlecht: n (%)		
Männlich	4 (57,1)	29 (47,5)
Weiblich	3 (42,9)	32 (52,5)
Ethnie: n (%)		
asiatisch	6 (85,7)	58 (95,1)
schwarz	0 (0,0)	0 (0,0)
kaukasisch	1 (14,3)	3 (4,9)
Rauchverhalten: n (%)		
Nieraucher	3 (42,9)	38 (62,3)
Ex-Raucher (<15 Packungsjahre)	2 (28,6)	6 (9,8)
Aktiver Raucher (+ andere Ex-Raucher)	2 (28,6)	17 (27,9)
EGFR-Mutation: n (%)		
Del 19	0 (0,0)	23 (37,7)
L858R	7 (100,0)	25 (41,0)
Andere	0 (0,0)	13 (21,3)
ECOG PS: n (%)		
0	3 (42,9)	36 (59,0)
1	4 (57,1)	22 (36,1)
2	0 (0,0)	3 (4,9)
Erkrankungsstadium: n (%)		
Stadium IIIB	0 (0,0)	3 (4,9)
Stadium IV	7 (100,0)	58 (95,1)
Hirnmetastasen: n (%)	2 (28,6)	15 (24,6)
Vorherige Chemotherapie: n (%)		
Adjuvant/neoadjuvant	4 (57,1)	12 (19,7)
Palliativ	3 (42,9)	49 (80,3)
Vorherige Chemotherapie Behandlung: n (%)		
Kombinationstherapie	4 (57,1)	44 (72,1)
Kombinationstherapie+Bevacizumab	3 (42,9)	9 (14,8)
Monotherapie	0 (0,0)	8 (13,1)
Andere Vorbehandlung: n (%)		
Chirurgischer Eingriff	2 (28,6)	19 (31,1)
Strahlentherapie	1 (14,3)	16 (26,2)

^a Die 40 mg Startdosierung wurde erst im Laufe der Studie durch eine Protokollergänzung eingeführt.

Die Tabelle 4-120 gibt einen Überblick über die Charakteristika der Studienpopulation in der Zweitlinie. Die Startdosierung von 40 mg wurde erst im Laufe der Studie durch eine Protokollergänzung eingeführt, daher ist die Patientenpopulation in der Kohorte der Zweitlinienpatienten mit einer Startdosis von 40 mg sehr klein (N=7). Wegen dieser recht geringen Fallzahlen sind die beiden Kohorten nur bedingt bezüglich ihrer Charakteristika vergleichbar. Für die Zweitlinienpatienten beider Startdosierungen zeigt sich, dass die meisten Patienten im Stadium IV (UICC 6. Auflage) (40 mg: 100% bzw. 50 mg: 95,1%) sind und einen ECOG-PS von 0 (40 mg: 42,9% bzw. 50 mg: 59,0%) aufweisen sowie Asiaten (40 mg: 85,7% bzw. 50 mg: 95,1%) und Nieraucher (40 mg: 42,9% bzw. 50 mg: 62,3%) sind. Darüber hinaus waren alle Patienten mit einer Chemotherapie vorbehandelt. Die Mehrheit der Zweitlinienpatienten hatte in der Erstlinie eine Kombinationschemotherapie erhalten (40 mg: 100% bzw. 50 mg: 86,9%); (50 mg: Del 19: 40,3%, L858R: 41,9%).

Der primäre Endpunkt ist die bestätigte ORR basierend auf einer zentralen und unabhängigen Begutachtung. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind das OS, das progressionsfreie Überleben sowie UE.

Das Verzerrungspotenzial der LUX-Lung 2 Studie muss aufgrund des einarmigen Studiendesigns als hoch angesehen werden. Daher wird auf eine tabellarische Darstellung des Verzerrungspotenzials im Anhang 4-G verzichtet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Die folgende Tabelle 4-121 gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte der LUX-Lung 2 Studie. Im Folgenden wird der primäre Endpunkt der Studie, die ORR, sowie die patientenrelevanten Endpunkte OS, PFS und UE berichtet. Hierfür muss berücksichtigt werden, dass in einer einarmigen Studie die Aussagekraft der ORR höher als die des PFS und OS einzuschätzen ist. Dies ergibt sich durch die eindeutige Kausalität der Therapie mit dem Schrumpfen des Tumors. Zusätzlich ist zu beachten, dass die Auswertungen für Zweitlinienpatienten auf geringen Fallzahlen basieren, so dass die Ergebnisse mit einer großen Unsicherheit verbunden sind.

Tabelle 4-121: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	OS	PFS	ORR	UE
LUX-Lung 2	•	•	•	•

Verwendete Daten

Für die Fragestellung 3 (Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung [Zweitlinie]) konnte die LUX-Lung 2 Studie herangezogen werden. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten. Diese Ergebnisse basieren ausschließlich auf dem 2. Interimsbericht der LUX-Lung 2 Studie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011). Somit werden die im 2. Interimsbericht präsentierten Daten des 2. Datenschnitts vom 06. April 2011 verwendet. Auch dieser 2. Datenschnitt hat nur Interimscharakter, da die Studie nach diesem Datum noch fortgesetzt wurde und sich derzeit

noch einige Patienten in Behandlung befinden. Zur Vollständigkeit werden ebenfalls alle relevanten Studiendokumente zum 1. Interimsbericht dieser Studie mit eingereicht. Die beiden Interimsberichte unterscheiden sich hinsichtlich der Anzahl der ausgewerteten Patienten.

4.3.2.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung des Endpunkts OS wird in Tabelle 4-122 für die LUX-Lung 2 Studie aufgeführt.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

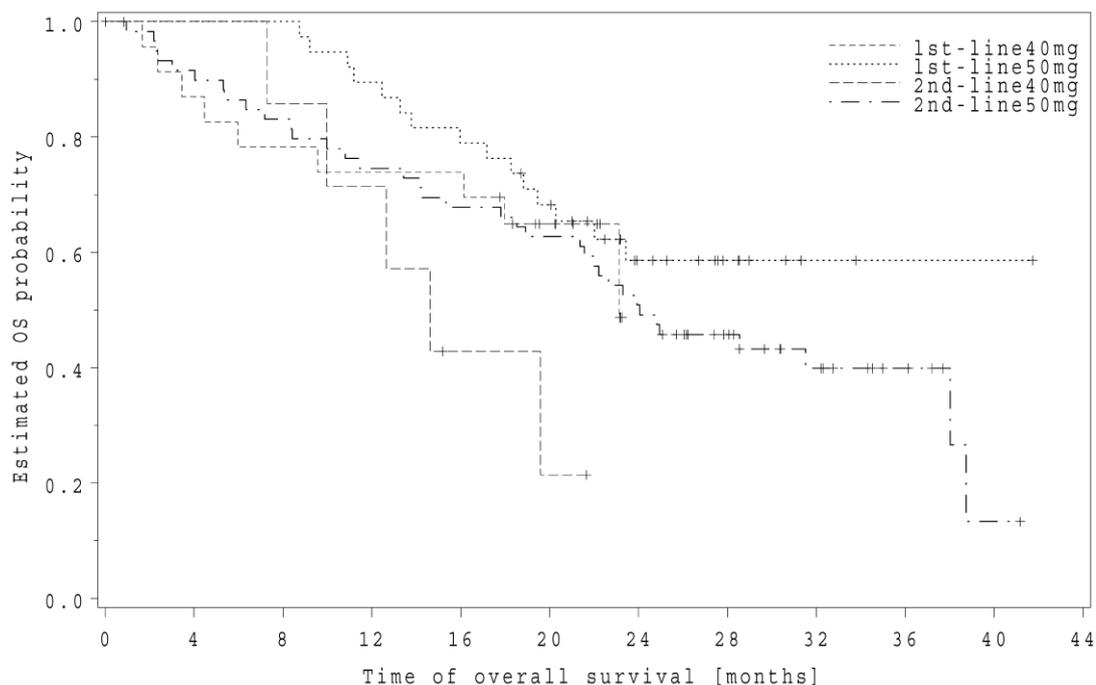
Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 2	Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache) oder bis zur letzten Untersuchung (Zensierung)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des OS ist vor dem Hintergrund des einarmigen Studiendesigns als hoch anzunehmen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse für das mediane Überleben von Zweitlinienpatienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen sind in Abbildung 4-4 grafisch dargestellt.



Number at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
1st – line40mg	23	20	18	17	17	11	0	0	0	0	0	0
1st – line50mg	38	38	38	34	30	25	14	7	2	1	1	0
2nd – line40mg	7	7	6	5	2	1	0	0	0	0	0	0
2nd – line50mg	61	54	49	44	40	37	30	20	12	6	1	0

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen

Die Abbildung 4-4 zeigt die Kaplan-Meier Kurve für die Zweitlinienkohorten sowie für die Erstlinienkohorten der LUX-Lung 2 Studie. Wie zu erwarten, ergab sich in der Zweitlinie im Vergleich zur Erstlinie ein leicht kürzeres OS. Die Unsicherheit der Daten aufgrund geringer Fallzahlen wird anhand der grafischen Darstellung sowie der Anzahl der Patienten unter Risiko deutlich. Insbesondere die Kohorte der Zweitlinienpatienten mit einer Startdosis von 40 mg umfasst nur 7 Patienten.

4.3.2.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung des Endpunkts PFS in der LUX-Lung 2 Studie wird in Tabelle 4-123 aufgeführt.

Tabelle 4-123: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen

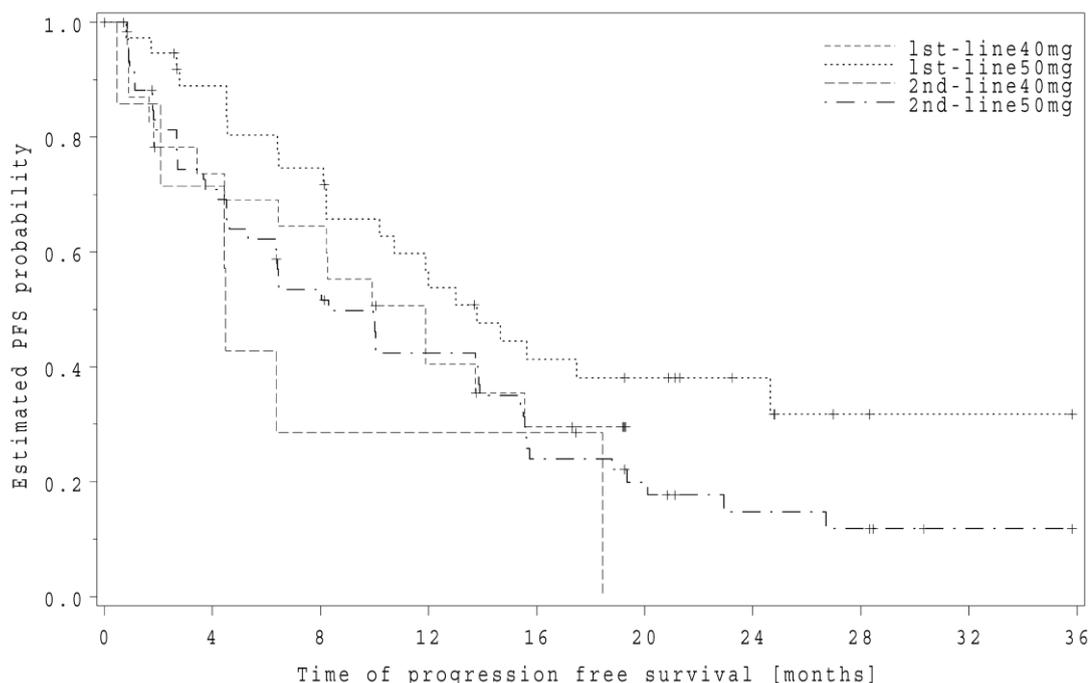
Studie	Operationalisierung
LUX Lung 2	Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zur Progression, dem Tod oder der letzten Bildgebung (Zensierung); Feststellung der Progression mithilfe einer unabhängigen und zentralen Beurteilung der radiologischen Befunde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.0).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des PFS ist vor dem Hintergrund des einarmigen Studiendesigns als hoch anzunehmen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse für das mediane PFS von Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung sind in Abbildung 4-5 für die LUX-Lung 2 Studie grafisch dargestellt.



Number at risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36
1st-line40mg	23	16	14	8	5	0	0	0	0	0
1st-line50mg	38	31	26	18	13	11	6	2	1	0
2nd-line40mg	7	5	2	2	2	0	0	0	0	0
2nd-line50mg	61	41	30	23	13	9	5	4	1	0

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen

Das PFS in der Zweitlinie der LUX-Lung 2 wird aufgrund der geringen Fallzahlen und der damit verbundenen Unsicherheit anhand der Kaplan-Meier Kurven präsentiert (Abbildung 4-5). Die Abbildung zeigt, dass das PFS für Zweitlinienpatienten erwartungsgemäß leicht kürzer ist als in der Erstlinie. Aufgrund der wirksamen Verlängerung des PFS für Afatinib-Patienten gegenüber Chemotherapie-Patienten in der Erstlinie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) und der – hier ersichtlich werdenden – moderaten Unterschiede zwischen der Erst- und Zweitlinie, ist ein Effekt von Afatinib auch in der Zweitlinie zu erwarten.

4.3.2.3.3 Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung des Endpunkts ORR in der LUX-Lung 2 Studie wird in Tabelle 4-124 beschrieben.

Tabelle 4-124: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 2	Anteil der Patienten, die gemäß verblindeter und unabhängiger Beurteilung ein CR oder ein PR erreicht haben (gemäß RECIST 1.0). Für eine bestätigte ORR muss eine weitere Beurteilung mindestens vier Wochen nach der ersten Untersuchung das Ansprechen bestätigen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts ORR muss vor dem Hintergrund des einarmigen Studiendesigns als hoch beschrieben werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse der LUX-Lung 2 Studie für die ORR sind in Tabelle 4-125 dargestellt.

Tabelle 4-125: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen

Studie	ORR			Bestätigte ORR		
	N	n (%)	95%-KI	N	n (%)	95%-KI
LUX-Lung 2 (Erstlinie, 40 mg)	23	15 (65,2)	[42,7; 83,6]	23	14 (60,9)	[38,5; 80,3]
LUX-Lung 2 (Erstlinie, 50 mg)	38	28 (73,7)	[56,9; 86,6]	38	26 (68,4)	[51,3; 82,5]
LUX-Lung 2 (Zweitlinie, 40 mg)	7	4 (57,1)	[18,4; 90,1]	7	4 (57,1)	[18,4; 90,1]
LUX-Lung 2 (Zweitlinie, 50 mg)	61	37 (60,7)	[47,3; 72,9]	61	35 (57,4)	[44,1; 70,0]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die gemäß verblindeter und unabhängiger Beurteilung eine CR oder PR erreicht haben (RECIST 1.0).

Die ORR wird in der LUX-Lung 2 Studie zum einen als standardmäßige ORR und zum anderen als bestätigte ORR angegeben. Für eine bestätigte ORR musste das Ansprechen durch eine weitere Untersuchung nach mindestens vier Wochen bestätigt werden. Die ORR in der LUX-Lung 2 Studie betrug für die Kohorte der Zweitlinienpatienten mit 40 mg Startdosis 57,1% (95%-KI: [18,4; 90,1]). Für alle vier Patienten, die ein Ansprechen zeigten, konnte dies nach mindestens vier Wochen bestätigt werden, so dass auch die bestätigte ORR mit 57,1%

(95%-KI: [18,4; 90,1]) angegeben wird. Für die Kohorte mit 50 mg Startdosis zeigten sich konsistente Werte, die aufgrund der größeren Fallzahl kleinere KI aufweisen. Die ORR betrug 60,7% (95%-KI: [47,3; 72,9]) und die bestätigte ORR 57,4% (95%-KI: [44,1; 70,0]).

Die ORR in der Zweitlinie ähnelt sowohl dem objektiven Ansprechen der, hier ebenfalls dargestellten, Erstlinienkohorten in der LUX-Lung 2 Studie als auch den Ergebnissen für Erstlinienpatienten in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Die Ergebnisse legen somit nahe, dass auch Zweitlinienpatienten auf Afatinib ansprechen.

4.3.2.3.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse wird in Tabelle 4-126 für die LUX-Lung 2 Studie aufgeführt.

Tabelle 4-126: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
LUX Lung 2	Anteil an Patienten mit mindestens einem UE, mit mindestens einem SUE, mit mindestens einem UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 , mit Therapieabbruch aufgrund eines UE sowie mit Auftreten der Nebenwirkungen: Appetitverlust, Dyspnoe, Diarrhö, Erbrechen, Fatigue, Hautausschlag, Husten, Juckreiz, Nagelveränderung, Nasenbluten, Schlaflosigkeit, Stomatitis, Trockene Haut, Übelkeit, Verstopfung, Haarausfall.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der UE muss als hoch angenommen werden, da es sich bei der LUX-Lung 2 Studie um keine kontrollierte Interventionsstudie handelt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Die Ergebnisse für die UE von Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (LUX-Lung 2) werden in Tabelle 4-127 präsentiert.

Tabelle 4-127: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen

UE Kategorie/ Symptom	Afatinib 40 mg (N=30)		Afatinib 50 mg (N=99)		Total (N=129)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Gesamtrate UE	30	(100,0)	98	(99,0)	128	(99,2)
SUE	8	(26,7)	42	(42,4)	50	(38,8)
UE vom CTCAE-Grad ≥ 3	16	(53,3)	72	(72,7)	88	(68,2)
Therapieabbrüche aufgrund UE	8	(26,7)	17	(17,2)	25	(19,4)
Appetitverlust	10	(33,3)	39	(39,4)	49	(38,0)
Dyspnoe	3	(10,0)	20	(20,2)	23	(17,8)
Diarrhö	29	(96,7)	93	(93,9)	122	(94,6)
Erbrechen	8	(26,7)	17	(17,2)	25	(19,4)
Fatigue	10	(33,3)	29	(29,3)	39	(30,2)
Hautausschlag	27	(90,0)	94	(94,9)	121	(93,8)
Husten	9	(30,0)	39	(39,4)	48	(37,2)
Juckreiz	15	(50,0)	59	(59,6)	74	(57,4)
Nagelveränderung	24	(80,0)	86	(86,9)	110	(85,3)
Nasenbluten	9	(30,0)	26	(26,3)	35	(27,1)
Schlaflosigkeit	3	(10,0)	24	(24,2)	27	(20,9)
Stomatitis	15	(50,0)	90	(90,9)	105	(81,4)
Trockene Haut	7	(23,3)	34	(34,3)	41	(31,8)
Übelkeit	5	(16,7)	18	(18,2)	23	(17,8)
Verstopfung	3	(10,0)	19	(19,2)	22	(17,1)
Haarausfall	5	(16,7)	10	(10,1)	15	(11,6)

N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis

Die UE werden in der LUX-Lung 2 Studie nicht separat für die Erst- und Zweitlinie berichtet. Unterschieden wird in der Studie nach Startdosis 40 mg vs. 50 mg. Die Darstellung beschränkt sich hier daher auf die Subpopulation nach Startdosis sowie die Gesamtpopulation der LUX-Lung 2 Studie.

Die Gesamtrate der UE zeigt, dass insgesamt bei 99,2% der Patienten der LUX-Lung 2 Studie ein UE auftrat (Tabelle 4-127). Dies gilt sowohl für die Patienten mit der 40 mg als auch für die Patienten mit der 50 mg Startdosis. SUE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 38,8% bzw. bei 68,2% der Gesamtpopulation auf und sind für die Kohorte mit 50 mg Startdosis häufiger zu beobachten. Therapieabbrüche aufgrund eines UE wurden für 25 der insgesamt 129 Patienten (19,4%) berichtet.

Bei den besonderen Nebenwirkungen sind insbesondere Diarrhö (94,6%), Hautausschlag (93,8%), Nagelveränderungen (85,3%) und Stomatitis (81,4%) häufig aufgetreten. Das Auftreten von Stomatitis konnte jedoch durch die geringere Startdosierung von 40 mg auf 50% der Patienten gesenkt werden. Alle anderen besonderen Nebenwirkungen treten deutlich seltener auf und werden in der Regel bei niedrigerer Startdosis seltener beobachtet.

Insgesamt ähneln die in der Zweitlinie beobachteten UE dem Profil der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie in der Erstlinie.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Die im Studienbericht der LUX-Lung 2 Studie dokumentierten Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation (Erst- und Zweitlinienpatienten) weisen auf keine Effektmodifikationen hin (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011). Da es sich bei der LUX-Lung 2 Studie um eine einarmige Studie handelt, können keine Interaktionstests berechnet werden. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen liefern lediglich prognostische Daten. Die Subgruppenergebnisse sind daher vorsichtig zu interpretieren.

Die Darstellung der Subgruppenanalysen folgt dem Studienbericht der LUX-Lung 2 Studie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011). Die Analysen basieren auf der Gesamtpopulation der Erst- und Zweitlinienpatienten, da keine separate Ausweisung der beiden Behandlungslinien erfolgte. Für die Endpunkte OS, PFS und ORR werden die Ergebnisse nach den folgenden – für das Dossier relevanten (siehe Abschnitt 4.2.5.5) – Subgruppen dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- ECOG PS
- EGFR Mutationen (häufige vs. seltene, Del 19 vs. L858R)
- Ethnie

Für die UE wurden im Studienbericht ausschließlich Auswertungen nach Alter und Geschlecht durchgeführt, die hier ebenfalls berichtet werden.

Im Folgenden werden die Subgruppenergebnisse zum OS (Tabelle 4-128), zum PFS (Tabelle 4-129), zum ORR und beständigem ORR (Tabelle 4-130) sowie zu den UE (Tabelle 4-131 und Tabelle 4-132) tabellarisch dargestellt und diskutiert.

Tabelle 4-128: Subgruppenergebnisse zum Gesamtüberleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen

Subgruppe Endpunkt	Kategorie 1		Kategorie 2		Kat. 2 vs. Kat. 1	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Alter OS	<65 Jahre 73 36 (49,3)		≥65 Jahre 56 29 (51,8)		≥65 Jahre vs. <65 Jahre 1,05 [0,64; 1,73] 0,8539	
Geschlecht OS	Männlich 54 31 (57,4)		Weiblich 75 34 (45,3)		Weiblich vs. Männlich 0,68 [0,42; 1,11] 0,1239	
ECOG-PS OS	ECOG=0 83 37 (44,6)		ECOG=1 42 24 (57,1)		ECOG=1 vs. ECOG=0 1,79 [1,07; 3,02] 0,0259	
EGFR Mutation OS	Häufig (Del19+L858R) 106 48 (45,3)		Selten (Andere) 23 17 (73,9)		Selten vs. Häufig 2,64 [1,50; 4,66] 0,0005	
EGFR Mutation OS	Del19 52 21 (40,4)		L858R 54 27 (50,0)		L858R vs. Del19 1,38 [0,78; 2,44] 0,2728	
Ethnie OS	Asiatisch 112 60 (53,6)		Kaukasisch 16 5 (31,3)		Kaukasisch vs. Asiatisch 0,54 [0,22; 1,36] 0,1865	

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der gestorbenen Patienten

Die Subgruppenergebnisse zum OS über Altersgruppen, Geschlecht und Ethnie zeigen keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen <65 Jahre und ≥65 Jahre, zwischen Männern und Frauen sowie zwischen Asiaten und Kaukasiern an. Ein statistisch signifikanter Unterschied im OS zeigt sich zwischen Patienten mit einem ECOG-PS von 0 gegenüber Patienten mit einem ECOG-PS von 1 (HR [95%-KI]: 1,79 [1,07; 3,02]; p=0,0259). Patienten mit einer schlechteren Ausgangslage (ECOG=1) weisen demnach eine kürzere Überlebenszeit auf als Patienten mit einer besseren Ausgangslage (ECOG=0). Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist dies jedoch nicht als Effektmodifikation für Afatinib zu werten, sondern veranschaulicht vielmehr den prognostischen Charakter der Subgruppenanalysen einer einarmigen Studie. Dies ist auch für die Subgruppenanalysen nach EGFR Mutation zu berücksichtigen. Patienten mit häufiger EGFR Mutation (Del19 + L858R) weisen eine statistisch signifikant längere OS auf als Patienten mit einer seltenen EGFR Mutation (HR [95%-KI]: 2,64 [1,50; 4,66]; p=0,0005). Hier ist anzumerken, dass dieser Vergleich nur auf einer geringen Fallzahl von Patienten mit seltener EGFR Mutation (N=23) beruht. Zudem traten einige negative prognostische Indikatoren häufiger in der Gruppe der Patienten mit einer seltenen EGFR Mutation auf (70% vs. 48% mit zwei oder mehr Metastasen und 35% vs. 22% mit Hirnmetastasen [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011]). Zwischen den häufigen EGFR Mutationen Del19 und L858R zeigten sich keine Unterschiede im OS.

Tabelle 4-129: Subgruppenergebnisse zum progressionsfreien Überleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen

Subgruppe Endpunkt	Kategorie 1		Kategorie 2		Kat. 2 vs. Kat. 1	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
Alter PFS	<65 Jahre 73 53 (72,6)		≥65 Jahre 56 38 (67,9)		≥65 Jahre vs. <65 Jahre 0,91 [0,60; 1,39] 0,6725	
Geschlecht PFS	Männlich 54 41 (75,9)		Weiblich 75 50 (66,7)		Weiblich vs. Männlich 0,75 [0,50; 1,14] 0,1759	
ECOG-PS PFS	ECOG=0 83 53 (63,9)		ECOG=1 42 34 (81,0)		ECOG=1 vs. ECOG=0 1,76 [1,13; 2,74] 0,0107	
EGFR Mutation PFS	Häufig (Del19+L858R) 106 71 (67,0)		Selten (Andere) 23 20 (87,0)		Selten vs. Häufig 2,58 [1,56; 4,26] 0,0001	
EGFR Mutation PFS	Del19 52 33 (63,5)		L858R 54 38 (70,4)		L858R vs. Del19 1,32 [0,83; 2,11] 0,2372	
Ethnie PFS	Asiatisch 112 83 (74,1)		Kaukasisch 16 8 (50,0)		Kaukasisch vs. Asiatisch 0,56 [0,27; 1,15] 0,1076	

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der gestorbenen Patienten

Die Subgruppenergebnisse zum PFS sind konsistent zu den Subgruppenergebnissen des OS. Statistisch signifikante Unterschiede im PFS liegen nach ECOG=1 vs. ECOG=0 (HR [95%-KI]: 1,76 [1,13; 2,74]; p=0,0107) sowie zwischen seltenen und häufigen EGFR Mutationen (HR [95%-KI]: 2,58 [1,56; 4,26]; p=0,0001) vor. Diese Unterschiede zeigen ein längeres PFS für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bzw. mit einer häufigen Mutation an. Auch hier ist zu berücksichtigen, dass die Subgruppenanalysen der einarmigen LUX-Lung 2 Studie keine Effektmodifikation gegenüber der Vergleichstherapie darstellen und die Subpopulationen teilweise auf kleinen Fallzahlen beruhen.

Tabelle 4-130: Subgruppenergebnisse zur objektiven Ansprechrate in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen

Subgruppe Endpunkt	Kategorie 1		Kategorie 2		Kat. 2 vs. Kat. 1
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]
Alter	<65 Jahre		≥65 Jahre		≥65 Jahre vs. <65 Jahre
ORR	73	45 (61,6)	56	39 (69,6)	1,43 [0,681; 2,991]
Bestätigtes ORR	73	42 (57,5)	56	37 (66,1)	1,44 [0,698; 2,959]
Geschlecht	Männlich		Weiblich		Weiblich vs. Männlich
ORR	54	33 (61,1)	75	51 (68,0)	1,35 [0,651; 2,810]
Bestätigtes ORR	54	31 (57,4)	75	48 (64,0)	1,32 [0,644; 2,700]
ECOG-PS	ECOG=0		ECOG=1		ECOG=1 vs. ECOG=0
ORR	83	55 (66,3)	42	26 (61,9)	0,83 [0,383; 1,789]
Bestätigtes ORR	83	52 (62,7)	42	25 (59,5)	0,88 [0,410; 1,874]
EGFR Mutation	Häufig (Del19+L858R)		Selten (Andere)		Selten vs. Häufig
ORR	106	74 (69,8)	23	10 (43,5)	0,33 [0,132; 0,837]
Bestätigtes ORR	106	70 (66,0)	23	9 (39,1)	0,33 [0,131; 0,837]
EGFR Mutation	Del19		L858R		L858R vs. Del19
ORR	52	38 (73,1)	54	36 (66,7)	0,74 [0,320; 1,697]
Bestätigtes ORR	52	36 (69,2)	54	34 (63,0)	0,76 [0,337; 1,694]
Ethnie	Asiatisch		Kaukasisch		Kaukasisch vs. Asiatisch
ORR	112	70 (62,5)	16	13 (81,3)	2,60 [0,700; 9,659]
Bestätigtes ORR	112	67 (59,8)	16	11 (68,8)	1,48 [0,481; 4,540]

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten, die gemäß verblindeter und unabhängiger Beurteilung eine CR oder PR erreicht haben (RECIST 1.0); OR: Odds Ratio

Bei der Subgruppenbetrachtung des ORR bzw. dem bestätigten ORR ergaben sich nach Alter, Geschlecht, ECOG-PS, EGFR Mutation (L858R vs. Del19) und Ethnie keine Unterschiede im objektiven Ansprechen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich, konsistent zu den OS und PFS Subgruppenergebnissen, zwischen den seltenen und häufigen EGFR Mutationen bezüglich des ORR (OR [95%-KI]: 0,33 [0,132; 0,837]) sowie bezüglich des bestätigten ORR (OR [95%-KI]: 0,33 [0,131; 0,837]). Hervorzuheben ist hierzu, dass die Subpopulation mit seltenen EGFR Mutationen lediglich 23 Patienten umfasst und die hier präsentierten Subgruppenanalysen aufgrund des einarmigen Designs der LUX-Lung 2 Studie prognostischen Charakter haben.

Für UE wurden Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht durchgeführt. Die Ergebnisse für die Subgruppen nach Alter sind in Tabelle 4-131 dargestellt. Die Subgruppenergebnisse nach Geschlecht werden in Tabelle 4-132 präsentiert.

Tabelle 4-131: Subgruppenergebnisse nach Alter zu unerwünschten Ereignissen in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen

UE Kategorie/ Symptom	<65 Jahre			≥65 Jahre (N=56)		
	Afatinib 40 mg (N=16)	Afatinib 50 mg (N=57)	Total (N=73)	Afatinib 40 mg (N=14)	Afatinib 50 mg (N=42)	Total (N=56)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtrate UE	16 (100,0)	56 (98,2)	72 (98,6)	14 (100,0)	42 (100,0)	56 (100,0)
Appetitverlust	3 (18,8)	19 (33,3)	22 (30,1)	7 (50,0)	20 (47,6)	27 (48,2)
Dyspnoe	2 (12,5)	9 (15,8)	11 (15,1)	1 (7,1)	11 (26,2)	12 (21,4)
Diarrhö	15 (93,8)	53 (93,0)	68 (93,2)	14 (100,0)	40 (95,2)	54 (96,4)
Erbrechen	3 (18,8)	8 (14,0)	11 (15,1)	5 (35,7)	9 (21,4)	14 (25,0)
Fatigue	3 (18,8)	13 (22,8)	16 (21,9)	7 (50,0)	16 (38,1)	23 (41,1)
Hautausschlag	14 (87,5)	54 (94,7)	68 (93,2)	13 (92,9)	40 (95,2)	53 (94,6)
Husten	4 (25,0)	21 (36,8)	25 (34,2)	5 (35,7)	18 (42,9)	23 (41,1)
Juckreiz	10 (62,5)	33 (57,9)	43 (58,9)	5 (35,7)	26 (61,9)	31 (55,4)
Nagelveränderung	13 (81,3)	50 (87,7)	63 (86,3)	11 (78,6)	36 (85,7)	47 (83,9)
Nasenbluten	4 (25,0)	15 (26,3)	19 (26,0)	5 (35,7)	11 (26,2)	16 (28,6)
Schlaflosigkeit	1 (6,3)	12 (21,1)	13 (17,8)	2 (14,3)	12 (28,6)	14 (25,0)
Stomatitis	7 (43,8)	51 (89,5)	58 (79,5)	8 (57,1)	39 (92,9)	47 (83,9)
Trockene Haut	2 (12,5)	20 (35,1)	22 (30,1)	5 (35,7)	14 (33,3)	19 (33,9)
Übelkeit	2 (12,5)	11 (19,3)	13 (17,8)	3 (21,4)	7 (16,7)	10 (17,9)
Verstopfung	1 (6,3)	7 (12,3)	8 (11,0)	2 (14,3)	12 (28,6)	14 (25,0)
Haarausfall	3 (18,8)	5 (8,8)	8 (11,0)	2 (14,3)	5 (11,9)	7 (12,5)

N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis

Das Auftreten von UE ist für die jüngere Altersgruppe <65 Jahre (98,6%) ähnlich häufig wie für die älteren Patienten ≥65 Jahre (100,0%). Dies gilt auch für beide Kohorten mit 40 mg bzw. 50 mg Startdosierung. Die fünf häufigsten UE waren sowohl für Patienten <65 Jahre als auch für Patienten ≥65 Jahre: Diarrhö, Hautausschlag, Nagelveränderung, Stomatitis und Juckreiz.

Tabelle 4-132: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht zu unerwünschten Ereignissen in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen

UE Kategorie/ Symptom	Männlich			Weiblich		
	Afatinib 40 mg (N=14)	Afatinib 50 mg (N=40)	Total (N=54)	Afatinib 40 mg (N=16)	Afatinib 50 mg (N=59)	Total (N=75)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtrate UE	14 (100,0)	40 (100,0)	54 (100,0)	16 (100,0)	58 (98,3)	74 (98,7)
Appetitverlust	7 (50,0)	17 (42,5)	24 (44,4)	3 (18,8)	22 (37,3)	25 (33,3)
Dyspnoe	1 (7,1)	11 (27,5)	12 (22,2)	2 (12,5)	9 (15,3)	11 (14,7)
Diarrhö	14 (100,0)	35 (87,5)	49 (90,7)	15 (93,8)	58 (98,3)	73 (97,3)
Erbrechen	3 (21,4)	7 (17,5)	10 (18,5)	5 (31,3)	10 (16,9)	15 (20,0)
Fatigue	5 (35,7)	9 (22,5)	14 (25,9)	5 (31,3)	20 (33,9)	25 (33,3)
Hautausschlag	14 (100,0)	37 (92,5)	51 (94,4)	13 (81,3)	57 (96,6)	70 (93,3)
Husten	3 (21,4)	14 (35,0)	17 (31,5)	6 (37,5)	25 (42,4)	31 (41,3)
Juckreiz	8 (57,1)	23 (57,5)	31 (57,4)	7 (43,8)	36 (61,0)	43 (57,3)
Nagelveränderung	12 (85,7)	34 (85,0)	46 (85,2)	12 (75,0)	52 (88,1)	64 (85,3)
Nasenbluten	3 (21,4)	10 (25,0)	13 (24,1)	6 (37,5)	16 (27,1)	22 (29,3)
Schlaflosigkeit	3 (21,4)	8 (20,0)	11 (20,4)	0 (0,0)	16 (27,1)	16 (21,3)
Stomatitis	7 (50,0)	36 (90,0)	43 (79,6)	8 (50,0)	54 (91,5)	62 (82,7)
Trockene Haut	3 (21,4)	13 (32,5)	16 (29,6)	4 (25,0)	21 (35,6)	25 (33,3)
Übelkeit	3 (21,4)	5 (12,5)	8 (14,8)	2 (12,5)	13 (22,0)	15 (20,0)
Verstopfung	1 (7,1)	10 (25,0)	11 (20,4)	2 (12,5)	9 (15,3)	11 (14,7)
Haarausfall	2 (14,3)	1 (2,5)	3 (5,6)	3 (18,8)	9 (15,3)	12 (16,0)

N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis

Die Gesamtrate der UE zeigt, dass UE für ähnliche Prozentanteile von Männern und Frauen berichtet wurde. In beiden Startdosierungs-Kohorten weisen alle Männer (100,0%) und fast alle Frauen (98,7%) ein UE auf. Die fünf häufigsten UE waren für beide Geschlechter die gleichen: Diarrhö, Hautausschlag, Nagelveränderung, Stomatitis und Juckreiz. Diese Ereignisse wurden für Männer und Frauen ähnlich häufig berichtet.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei

sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (LUX-Lung 2) zusammengefasst. Es ist aufgrund des Wirkmechanismus von Afatinib davon auszugehen, dass sich diese Zweitlinienergebnisse auf die Folgelinien übertragen lassen.

OS

Wie zu erwarten, ergab sich in der Zweitlinie im Vergleich zur Erstlinie ein leicht kürzeres OS. Die anhand der Kaplan-Meier Kurven ersichtlichen Unterschiede zwischen der Erst- und Zweitlinie in der LUX-Lung 2 sind als moderat einzustufen.

PFS

Das PFS für Zweitlinienpatienten ist erwartungsgemäß leicht kürzer als in der Erstlinie. Dieser Unterschied in den Kaplan-Meier Kurven der Erst- und Zweitlinie ist moderat. Aufgrund der wirksamen Verlängerung des PFS in der Erstlinie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2) und der nur moderaten Unterschiede zwischen der Erst- und Zweitlinie, ist die Wirksamkeit von Afatinib auch in der Zweitlinie zu erwarten.

ORR

Die standardmäßige ORR in der LUX-Lung 2 Studie betrug für die Kohorte der Zweitlinienpatienten mit 50 mg Startdosis 60,7% (95%-KI: [47,3; 72,9]) und 57,1% (95%-KI: [18,4; 90,1]) für Patienten mit einer Startdosis von 40 mg. Die ORR in der Zweitlinie ähnelt somit dem objektiven Ansprechen in der Erstlinie (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3). Die Ergebnisse legen somit nahe, dass auch Zweitlinienpatienten auf Afatinib ansprechen.

UE

Die Gesamtrate der UE beträgt 99,2% für Erst- und Zweitlinienpatienten der LUX-Lung 2 Studie. SUE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 sind bei einer Startdosierung von 40 mg mit 26,7% bzw. 53,3% deutlich seltener als in der Gesamtpopulation zu beobachten. Therapieabbrüche aufgrund eines UE werden für 19,4% der Patienten berichtet. Diarrhö (94,6%), Hautauschlag (93,8%), Nagelveränderungen (85,3%) und Stomatitis (81,4%) sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

Zusammenfassung des Abschnitts 4.4

Fragestellung 1: Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit ECOG-PS 0-1

Die in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind randomisierte, kontrollierte Studien und entsprechen demnach Evidenzstufe Ib. Aufgrund des Vorliegens zweier RCT

(Evidenzlevel 1b) lassen sich prinzipiell Aussagen zum Zusatznutzen ableiten, die im Falle gleichgerichteter signifikanter Effekte als Belege gewertet werden können.

Die in diesem Dossier verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant und valide (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz ergibt sich in der Zusammenschau aller betrachteten Endpunkte ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed** bzw. **erheblichen Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Gemcitabin** bei Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 0-1. Die Behandlung mit Afatinib stellt eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten ohne Vorbehandlung dar und weist ein überzeugendes Nutzen-Risiko-Verhältnis auf.

Der Zusatznutzen von Afatinib zeigt sich im Besonderen in der erheblichen Verlängerung des PFS sowie der damit einhergehenden verbesserten Symptomkontrolle. Nach aktuellen Ergebnissen einer Patientenpräferenzstudie stellen diese Endpunkte aus Sicht von NSCLC-Patienten die wichtigsten Entscheidungskriterien bei der Therapiewahl dar.

Die Einschätzung des Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (Cisplatin+Gemcitabin) setzt sich aus den folgenden Ergebnissen zusammen:

- fünf (20) Endpunkte ‚erheblich‘ aufgrund
 - der bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer (Patienten mit Del 19-Mutation),
 - der Zeit bis zur Tumorprogression oder Tod (PFS),
 - einer erheblichen Verringerung der Tumorlast (ORR)
 - einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (u.a. Husten), einer spürbaren Linderung der Erkrankung (z.B. körperliche Funktion) und
 - einer weitgehenden Vermeidung von schwerwiegenden und anderen Nebenwirkungen.
- 11 (10) Endpunkte ‚beträchtlich‘ aufgrund
 - der bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (z.B. Dyspnoe, Husten, Lungenkrebssymptome, Fatigue),
 - einer spürbaren Linderung der Erkrankung (u.a. körperliche Funktion),
 - einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen (u.a. Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE CTCAE-Grad ≥ 3).
- ein (ein) Endpunkt ‚gering‘ aufgrund

- der bisher nicht erreichten moderaten Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung eines schwerwiegenden Symptoms (Schmerzen),
- einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen (Gesamtrate UE).

Die besonderen unter Afatinib auftretenden Nebenwirkungen sind gut behandelbar und bei Therapieabbrüchen durch Nebenwirkungen wurde ein Vorteil von Afatinib beobachtet, sodass in der Gesamtschau aller Endpunkte diese nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens führen. Zudem zeigten die Ergebnisse von Patientenpräferenzstudien, dass aus Patientensicht Nebenwirkungen bei der Therapiewahl weniger relevant als eine PFS-Verlängerung und Symptomverbesserung sind.

In der Subgruppe der Patienten mit seltenen Mutationen zeigte sich für Afatinib ein Nachteil bezüglich OS in der LUX-Lung 3 Studie. Hierbei handelt es sich um eine kleine, heterogene Subgruppe, in der Ungleichgewichte bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren vorlagen. Daher ist dieses Ergebnis als nicht aussagekräftig zu werten, insbesondere da dies in der LUX-Lung 6 Studie nicht bestätigt wurde.

Fragestellung 2: Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit ECOG-PS 2

Das bisherige Studienprogramm von Afatinib liefert keine RCT für Patienten ohne **Vorbehandlung mit ECOG-PS 2**. Die in der Literatur beschriebene Evidenz weist jedoch darauf hin, dass EGFR-TKI bei diesen Patienten wirksam sind. Da es sich bei Afatinib um einen ErbB-Familienblocker handelt, der unter anderem gegen EGFR (ErbB1) gerichtet ist und von dem durch die irreversible Signalunterdrückung eine noch größere Wirksamkeit zu erwarten ist, ist davon auszugehen, dass sich die Wirksamkeit bei ECOG-PS 0-1-Patienten auch auf ECOG-PS 2-Patienten übertragen lässt und daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vorliegt.

Fragestellung 3: Patienten mit einer Chemotherapie Vorbehandlung (Zweitlinie)

Infolge des Fehlens vergleichbarer Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich war kein datenbasierter Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. In der LUX-Lung 2 Studie (Evidenzstufe 4) wurde die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Afatinib bei Patienten mit einer Chemotherapie Vorbehandlung (Zweitlinie) gezeigt. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie sowie *in vitro* und *in vivo* Daten sieht BI für Afatinib bei **Patienten mit Vorbehandlung (Zweitlinie) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber Erlotinib und Gefitinib.

Fragestellung 4: Patienten mit mehreren Chemotherapie Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien)

Unter Annahme, dass die Ergebnisse der LUX-Lung 2 Studie auch bei **Patienten mit Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinie)** auftreten, besteht für Afatinib bei diesen Patienten ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber

Erlotinib und Gefitinib.

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Population der **Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 (Fragestellung 1)** lagen der Nutzenbewertung von Afatinib zwei RCT (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie) zugrunde. Bei beiden Studien handelt es sich um Nachweise des Evidenzlevels Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfo des G-BA vorgenommene Klassifizierung der Evidenzstufen).

Beide Studien beinhalten einen direkten Vergleich mit der der vom G-BA genannten ZVT, Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum.

Aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform und Anwendungsmodalitäten der zu vergleichenden Wirkstoffe (oral einmal täglich vs. i. v. in Zyklen) sind beide Studien (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie) unverblindet durchgeführt worden. Durch die unterschiedlichen Sicherheitsprofile beider Interventionen war der Wert einer Verblindung prinzipiell fraglich, da man davon ausgehen musste, dass das Auftreten oder Ausbleiben typischer Nebenwirkungen Hinweise auf die verabreichte Therapie geben und damit zu einer Entblindung führen konnte. Darüber hinaus umfassen die Studien Patienten im palliativen Stadium, so dass ein „double-dummy“ Design mit intravenöser Placebo Gabe ethisch schwer vertretbar wäre. Für den primären Endpunkt der Studie wurde die Bewertung durch verblindete unabhängige Endpunkterheber durchgeführt. So wurde die Progression der Erkrankung anhand bildgebender Verfahren von zentralen, unabhängigen Radiologen und einem Onkologen ohne Kenntnis der tatsächlichen Behandlungsgruppe des Patienten bewertet. Grundsätzlich führt die unverblindete Durchführung der Studien nicht zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit. Ein potenziell erhöhtes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial wurde für die einzelnen Endpunkte diskutiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten harten klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder anderen Beurteilenden erhoben werden kann. Das Fehlen einer Verblindung ist demnach für die Aussagekraft der Ergebnisse nicht relevant. Dagegen machen Effekte von Folgetherapien nach Progression oder Therapieabbruch eine Verzerrung des Ergebnisses für den Endpunkt OS wahrscheinlich.

PFS, der primäre Endpunkt der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie, sowie das Tumorsprechen sind durch die unabhängige und verblindete Bewertung radiografischer Scans unverzerrt messbar und werden durch den Effekt von Folgetherapien nicht überlagert.

Die Endpunkte Symptomatik und HRQoL wurden mittels validierter Messinstrumente von den Patienten direkt vor jedem Arztbesuch bewertet. Dadurch hatte der aktuelle Krankheitsstatus, wie z. B. das Auftreten eines Progresses keinen Einfluss auf die Bewertung durch die Patienten, da eine solche Information erst im Arztgespräch mitgeteilt wurde. Jedoch war eine Verblindung der Therapien aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform nicht möglich, so dass das Verzerrungspotenzial für diese subjektiven Endpunkte als hoch eingeschätzt wurde. Angaben zur Validität der Messinstrumente sowie zur Validität der Schwellenwerte für klinisch relevante Verbesserungen sind in Abschnitt 4.2.5.2 nachzulesen. Der Zusatznutzen für diese Endpunkte wurde anhand der Responderanalysen und der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome bzw. HRQoL abgeleitet.

Das Auftreten von UE unter Therapie wurde anhand der CTCAE-Kategorien berichtet. UE stellen patientenrelevante Endpunkte dar und wurden mittels Inzidenzdichten (pro Patientenjahr), welche die unterschiedliche Behandlungsdauer im Afatinib- und Chemotherapie-Arm berücksichtigen, ausgewertet. Aufgrund der Unsicherheit der Richtung einer Verzerrung liegt bei den Inzidenzdichten ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Auf der Basis dieser zwei Studien lassen sich prinzipiell Aussagen ableiten, die im Falle gleichgerichteter signifikanter Effekte als Belege gewertet werden können.

Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.3.2 beschrieben, ist es wahrscheinlich, dass aufgrund multiplen Testens statistisch signifikante Effektmodifikationen bei einigen Subgruppen auftraten. Die Wahrscheinlichkeit dafür steigt mit der Zahl der durchgeführten Tests, unabhängig davon, ob eine tatsächliche Effektmodifikation vorliegt. Aus diesen Gründen wurden nachgewiesene Unterschiede zwischen den ausgewählten Subgruppen bei der Beschreibung des Zusatznutzens nur dann berücksichtigt, wenn in beiden Studien ein Beleg für eine Effektmodifikation vorlag.

Für die Population der **Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie) (Fragestellung 3)** lag der Nutzenbewertung von Afatinib eine einarmige Studie (LUX-Lung 2) vor. Dies entspricht dem Evidenzlevel IV (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerFO des G-BA vorgenommene Klassifizierung der Evidenzstufen).

Folglich ist das Verzerrungspotenzial der LUX-Lung 2 Studie sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene generell als hoch einzustufen. Auf der Basis dieser Daten lassen sich prinzipiell Aussagen ableiten, die als Anhaltspunkte gewertet werden können.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Afatinib gehört zur Wirkstoffklasse der TKI und blockiert auf irreversible Weise alle aktiven Mitglieder der ErbB-Rezeptorfamilie (EGFR [ErbB1], ErbB2 und ErbB4). Durch die Blockade wird eine liganden-induzierte Homo- oder Heterodimerisierung der ErbB-Rezeptormoleküle unterbunden und sowohl die Phosphorylierung des EGFR-, ErbB2- und ErbB4-Rezeptors als auch die Transphosphorylierung des ErbB3-Rezeptors verhindert (Li et al., 2008; Solca et al., 2012).

In normalen Zellen bewirkt eine Liganden-induzierte Homo- oder Heterodimerisierung der ErbB-Rezeptormoleküle eine Aktivierung der intrazellulären Signalkaskaden, die die Zellproliferation und das Zellüberleben steuern. Kommt es jedoch zu ErbB-Rezeptoranomalien z. B. durch Genveränderungen in den NSCLC-Zellen, kann es in der Folge zu permanenten Wachstumssignalen und damit zum Tumorwachstum kommen.

Der Einsatz des ErbB-Familienblocker Afatinib bewirkt in diesem Zusammenhang über eine kovalente Bindung an die Tyrosinkinasedomänen der oben genannten Rezeptoren eine Blockade der permanenten Weiterleitung der Wachstumssignale, so dass das Tumorwachstum gestoppt und die Apoptose induziert werden kann.

Dieser neuartige Wirkmechanismus unterscheidet den ErbB-Familienblocker Afatinib deutlich von anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen. Hierzu gehören verschiedene Zytostatika, die das Zellwachstum lediglich unspezifisch hemmen, sowie die EGFR-TKI Erlotinib und Gefitinib und auch der ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)- und MET (MNNG HOS Transforming Gene)-Inhibitor Crizotinib. Während Erlotinib und Gefitinib lediglich gegen ein Mitglied der ErbB-Rezeptorfamilie, den EGFR, gerichtet sind und nur eine reversible Bindung an den Rezeptor erlauben, unterscheidet sich Crizotinib durch sein anderes Kinaseprofil von Afatinib.

Da in der Onkogenese des NSCLC jedoch mehrere Mitglieder der ErbB-Familie aufgrund einer Mutation eine wichtige Rolle spielen können (Yarden und Pines, 2012) wird von der irreversiblen Signalunterdrückung durch den ErbB-Familienblocker Afatinib eine größere Wirksamkeit im Vergleich zu den bisherigen Therapieansätzen erwartet (Li et al., 2008; Doebele et al., 2010; Ou, 2012; Solca et al., 2012).

Afatinib ist indiziert zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Die Unterteilung des Anwendungsgebietes nach Therapielinie, Vorbehandlung und Allgemeinzustand ergab vier Fragestellungen:

- *Fragestellung 1:* Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1
- *Fragestellung 2:* Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2
- *Fragestellung 3:* Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)
- *Fragestellung 4:* Patienten mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien)

BI formuliert und adressiert im vorliegenden Dossier die Fragestellungen 1) und 3), für die Interventionsstudien zu Afatinib vorliegen, und diskutiert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situationen 2) und 4).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten und die Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens und dessen Wahrscheinlichkeit für EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zusammengefasst.

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1

Für die Therapielinie der Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 konnten zwei RCT herangezogen werden, die einen Vergleich von Afatinib gegen

Cisplatin+Pemetrexed (LUX-Lung 3 Studie) und Cisplatin+Gemcitabin (LUX-Lung 6 Studie) ermöglichten.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 erläutert, werden die folgenden Symptome nur im Abschnitt Symptomkontrolle und nicht unter UE diskutiert, um eine Doppelzählung der Ergebnisse zu verhindern:

- Dyspnoe
- Schmerz
- Husten
- Bluthusten
- Schlaflosigkeit
- Schluckbeschwerden

Umgekehrt und aus den gleichen Gründen werden die therapieassoziierten Nebenwirkungen:

- Appetitverlust
- Diarrhö
- Haarausfall
- Neuropathie
- Stomatitis
- Übelkeit und Erbrechen

nicht unter den Endpunkten der Symptomkontrolle sondern im Abschnitt UE dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse und der Zusatznutzen je Endpunkte ausführlich beschrieben. Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.1 (Tabelle 4-2).

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des OS konnte in der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie bisher kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis unreifer Daten festgestellt werden. In der jüngsten Analyse der LUX-Lung 3 Studie vom Januar 2013 unterschieden sich die medianen Überlebenszeiten in der Afatinib- bzw. Cisplatin+Pemetrexed-Gruppe mit 28,1 bzw. 28,2 Monaten nur minimal (HR [95%-KI]: 0,91 [0,66; 1,25]; p=0,5457). In der LUX-Lung 6 Studie führten annähernd gleiche mediane Überlebenszeiten in der Afatinib- (22,1 Monate) und der Cisplatin+Gemcitabin-Behandlungsgruppe (22,2 Monate) zu einem statistisch nicht signifikanten HR [95%-KI] von 0,95 [0,68; 1,33] (p=0,7593).

Es liegt daher, auf Basis der unreifen Daten, kein Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität für die Gesamtpopulation vor. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass ein Unterschied im OS für noch nicht vorbehandelte Patienten speziell in der Indikation NSCLC gemäß den Ausführungen im Abschnitt 4.2.5.2 schwer nachzuweisen ist. Dies ist vor allem durch den Einsatz von Folgetherapien begründet, die in dem Zeitintervall zwischen dem Behandlungsende mit der Test- und der Kontrollsubstanz (z. B. durch Tumorprogress) und dem Tod des Patienten verabreicht werden, und dadurch den Effekt der Therapie auf das OS verwässern. In der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie war den Patienten die Möglichkeit gegeben, bei Progression auf eine andere zugelassene Therapie bzw. in andere Studien zu wechseln. In der LUX-Lung 3 Studie war der Anteil der Folgetherapien nicht ausgewogen (siehe Tabelle 4-22). Dadurch wird der Effekt von Afatinib auf das OS verglichen mit Cisplatin+Pemetrexed unterschätzt.

Trotz der unterschätzten Effekte von Afatinib wurde auf Basis unreifer Daten der LUX-Lung 3 Studie (Datenschnitt: Januar 2013) in der Subgruppe der Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation vom Typ Del 19 ein statistisch signifikanter Unterschied im OS zugunsten von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed beobachtet (HR [95%-KI]: 0,55 [0,36; 0,85]; $p=0,0059$). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit L858R Mutation als auch in der Subgruppe der Patienten mit häufigen Mutationen (L858R und Del 19) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der kleinen Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen (nicht L858R und nicht Del 19) war ein gegenläufiger Effekt beobachtbar, der statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 3,08 [1,04; 9,15]; $p=0,0337$). Hier ist jedoch zu beachten, dass dies eine kleine heterogene Subgruppe ist und zusätzlich Ungleichgewichte bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren wie Hirn-, Leber- und Knochenmetastasen vorlagen. Daher ist dieses Ergebnis als nicht aussagekräftig zu werten, insbesondere da dies in der LUX-Lung 6 Studie nicht bestätigt wurde.

Die Ergebnisse der LUX-Lung 3 Studie zum OS für die Gruppe der Patienten mit einer Del 19-Mutation des EGFR wurden in der LUX-Lung 6 Studie bestätigt: Patienten mit einer EGFR-Mutation vom Typ Del 19 im Afatinib-Arm hatten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,80]; $p=0,0036$), während sich für die anderen Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten. Aufgrund der unreifen Daten sowie der Tatsache, dass die primäre Analyse des OS zu diesem Zeitpunkt noch nicht geplant war (nicht präspezifizierte Analyse), wird die Evidenzqualität für das OS von Beleg auf Hinweis herabgestuft, wenn in beiden Studien konsistente Ergebnisse auftraten.

- Ein Zusatznutzen für den Endpunkt OS ist für die LUX-Lung 3 Studie und die LUX-Lung 6 Studie aufgrund der unreifen Daten noch nicht abschließend bewertbar.
- Es besteht ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** in der Subgruppe der Patienten mit Del 19-Mutation, da eine bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung der

Überlebensdauer gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** sowie **Cisplatin+Gemcitabin** erreicht wurde.

Progressionsfreies Überleben

PFS ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie. Die hohe Wirksamkeit von Afatinib bei noch nicht vorbehandelten NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen im Stadium IIIB/IV (UICC 6. Auflage) zeigt sich eindrucksvoll in beiden zweiarmigen Studien anhand eines längeren PFS gegenüber der ZVT, welches eine deutliche Verzögerung der Krankheitsprogression bedeutet. In der LUX-Lung 3 Studie betrug das mediane PFS im Afatinib-Arm 11,1 Monate und war damit um 4,2 Monate länger als das mediane PFS im Chemotherapie-Arm (6,9 Monate). Die HR [95%-KI] von 0,58 [0,43; 0,78] ($p=0,0004$) zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed, dem evidenzbasierten, allgemein anerkannten Therapiestandard (Abschnitt 3.2.2 in Modul 3A). In der LUX-Lung 6 Studie kam es in der Afatinib-Gruppe, verglichen mit der Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe, im Median 5,4 Monate später zu einer Progression der Erkrankung (11,0 Monate vs. 5,6 Monate). Die HR [95%-KI] von 0,28 [0,20; 0,39] ($p<0,0001$) zeigt hier einen noch deutlicheren Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin.

PFS lässt sich auch in unverblindeten Studien objektiv messen und durch unabhängigen Review verblindet erheben, wodurch mögliche Verzerrungen minimiert werden. Das PFS stellt speziell beim NSCLC einen Morbiditätsendpunkt dar, da es in dieser Indikation die patientenrelevante Symptomatik erfasst. Eine deutliche Verlängerung der Zeit ohne Tumorprogression äußert sich bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in einer Verbesserung bzw. einer Verzögerung der Verschlechterung tumorbedingter und -assoziierter Symptome. So konnte anhand der Phase-III-Studie IPASS gezeigt werden, dass ein verlängertes PFS (Mok et al., 2009) mit einer Verlängerung der Zeit bis zur Symptomverschlechterung (Thongprasert et al., 2011) einhergeht. Darüber hinaus deutet die Arbeit von de Marinis und Kollegen aus dem Jahr 2008 auf eine Korrelation des PFS mit der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von lungenkrebspezifischen Symptomen hin (de Marinis et al., 2008). Neben den Symptomen sind Lungenkrebspatienten unspezifischen psychosozialen Belastungen (Konfrontation mit einer lebensbedrohlichen Diagnose; häufig radikale, langwierige und nebenwirkungsreiche Behandlung mit ungewissem Ausgang und gravierenden körperlichen wie seelischen Folgen; gegebenenfalls Krankheitsprogredienz) und einer Reihe von krankheitsspezifischen Belastungen (ungünstige Prognose, Krankheitsprogress häufig nach kurzem therapiefreiem Intervall etc.) ausgesetzt (Goeckenjan et al., 2010). Gelingt den Patienten die Bewältigung dieser häufig massiven Belastungen nicht, kommt es unter Umständen zu gravierenden psychischen Störungen (z. B. Depressionen und/oder Angst- und Panikstörungen) (Goeckenjan et al., 2010).

Insgesamt 300 NSCLC-Patienten bestätigten in zwei Patientenpräferenzstudien, dass eine Verlängerung des PFS eines der wichtigsten Entscheidungskriterien für die Therapiewahl sei

(Bridges et al., 2012; Mühlbacher et al., 2013). Eine ausführliche Diskussion zur Patientenrelevanz des PFS in der vorliegenden Indikation findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Die Verlängerung des PFS durch Afatinib stellt damit eine patientenrelevante, nachhaltige und gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar. Daher ist das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) für den Endpunkt PFS als erheblich einzustufen.

Aufgrund der Verblindung der Endpunkterheber besteht trotz des offenen Studiendesigns ein endpunktübergreifend niedriges Verzerrungspotenzial. Angesichts zweier RCT mit gleichgerichteten signifikanten Effekten bei zwei unterschiedlichen ZVT ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt PFS:

- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** aufgrund einer erheblich verlängerten Zeit ohne Tumorprogression oder Tod.
- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin** aufgrund einer erheblich verlängerten Zeit ohne Tumorprogression oder Tod.

Objektive Ansprechrate

Sowohl in der LUX-Lung 3 Studie als auch in der LUX-Lung 6 Studie konnte eine signifikant höhere ORR unter Afatinib-Behandlung gegenüber der Chemotherapie nachgewiesen werden. In der LUX-Lung 3 Studie wiesen 56,1% der mit Afatinib behandelten Patienten ein objektives Ansprechen im Vergleich zu lediglich 22,6% der Patienten in der Cisplatin+Pemetrexed-Gruppe auf. Das RR [95%-KI] betrug 2,48 [1,74; 3,54] ($p < 0,0001$) und zeigte damit einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib. Noch deutlicher ist die Überlegenheit von Afatinib in der LUX-Lung 6 Studie, in der 66,9% vs. 23,0% der Patienten in der Afatinib- bzw. Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe ein objektives Ansprechen zeigten. Das RR [95%-KI] betrug 2,92 [2,08; 4,09] ($p < 0,0001$). Die Dauer des Ansprechens unter Afatinib betrug in der LUX-Lung 3 Studie im Median 11,1 Monate und in der LUX-Lung 6 Studie 9,7 Monate.

Die Verringerung der Tumorlast hat einen positiven Einfluss auf die Symptomatik bei Patienten mit Lungenkarzinom. So konnte in zwei Studien gezeigt werden, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC die ORR mit einer Verbesserung von krankheitsspezifischen Symptomen, wie z. B. Dyspnoe und Husten, korreliert (Cella et al., 2005; de Marinis et al.,

2008), die gemäß Abschnitt 4.2.5.2 als schwerwiegend eingestuft wurden. Eine Verbesserung dieser Symptome bringt für den palliativen Patienten direkt erfahrbare Vorteile mit sich.

Die hohe ORR, die durch Afatinib erreicht wird, stellt damit eine nachhaltige und gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar. Gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) entspricht das einem erheblichen Zusatznutzen.

Analog zur Begründung für das PFS kann auch für diesen Endpunkt von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Es ist somit von einem Beleg für einen Zusatznutzen auszugehen.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt ORR:

- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** aufgrund einer erheblichen Verringerung der Tumorlast durch eine mehr als doppelt so hohe ORR.
- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin** aufgrund einer erheblichen Verringerung der Tumorlast durch eine fast dreifach so hohe ORR.

Symptomatik

Im folgenden Abschnitt wird der Zusatznutzen für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 sowie für die Skala Lungenkrebs Symptome aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 anhand der Ergebnisse von zwei Auswertungen abgeleitet:

1. Responderanalyse des Anteils an Patienten, die durchschnittlich eine Verbesserung des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte erreicht haben (Osoba et al., 1998).
2. Zeit bis zur Verschlechterung des Scores der jeweiligen Symptome um ≥ 10 Punkte (Osoba et al., 1998).

Diese Form der Auswertungen stellt laut IQWiG-Methodenpapier 4.0 ein adäquates Vorgehen zur Interpretation von Skalen dar (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011b).

Zunächst werden die Symptome betrachtet, die gemäß Abschnitt 4.2.5.2 als schwerwiegende Symptome klassifiziert wurden: Dyspnoe, Schmerzen, Husten, Bluthusten, Lungenkrebs Symptome und Fatigue. Anschließend werden die nicht schwerwiegenden Symptome Schlaflosigkeit und Schluckbeschwerden betrachtet.

Schwerwiegende Symptome

Die Indikation NSCLC ist insbesondere in der palliativen Versorgung stark durch die Krankheitssymptomatik geprägt. Im Vergleich zu anderen Krebspatienten sind Patienten mit Lungenkarzinom einer besonders hohen Belastung durch Symptome ausgesetzt, die sie in ihrer Funktionalität und Lebensqualität einschränken (Degner und Sloan, 1995; McCannon und Temel, 2012). Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b). Insbesondere die tumorbedingten Symptome Husten, Bluthusten, Dyspnoe und Schmerz treten bei Patienten mit NSCLC häufig auf (Goeckenjan et al., 2010) und verschlimmern sich im Verlauf der Erkrankung (Lutz et al., 2001; Currow et al., 2010). Viele Patienten mit Lungenkarzinom leiden außerdem stark unter Fatigue (Krech et al., 1992). Entsprechend den Ausführungen im Abschnitt 4.2.5.2 sind diese Symptome als schwerwiegend anzusehen.

Dyspnoe

In der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie gab jeweils im Afatinib-Arm ein größerer Anteil der Patienten im EORTC QLQ-C30-Fragebogen an, eine Verbesserung der Dyspnoe um mindestens 10 Punkte zu verspüren. Das RR [95%-KI] zeigte sowohl für die LUX-Lung 3 Studie (1,49 [1,07; 2,08]) als auch für die LUX-Lung 6 Studie (1,43 [1,05; 1,94]) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed ($p=0,0195$) bzw. Cisplatin+Gemcitabin ($p=0,0229$). Auch die Ergebnisse des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 zur Dyspnoe belegen diese Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed in der LUX-Lung 3 Studie (RR [95%-KI]: 1,68 [1,16; 2,43]; $p=0,0061$) bzw. gegenüber Cisplatin+Gemcitabin in der LUX-Lung 6 Studie (RR [95%-KI]: 2,35 [1,50; 3,67]; $p=0,0002$).

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe war in der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie unter Afatinib-Therapie in beiden Fragebögen signifikant länger als unter Cisplatin+Pemetrexed- bzw. Cisplatin+Gemcitabin-Behandlung. Bei Auswertung des EORTC QLQ-C30 betrug die HR [95%-KI] in der LUX-Lung 3 Studie 0,48 [0,33; 0,68] ($p<0,0001$) und 0,43 [0,30; 0,62] ($p<0,0001$) in der LUX-Lung 6 Studie. Bei Auswertung des EORTC QLQ-LC13 belief sich die HR [95%-KI] auf 0,68 [0,50; 0,93] ($p=0,0145$) in der LUX-Lung 3 Studie und auf 0,54 [0,40; 0,73] ($p<0,0001$) in der LUX-Lung 6 Studie.

Die Dyspnoe wirkt sich negativ auf die Lebensqualität von Patienten mit Lungenkarzinom aus, besonders in den physischen und psychischen Domänen (McCannon und Temel, 2012). Körperliche Aktivitäten, wie Gehen oder Arbeiten, sind durch die Dyspnoe stark erschwert, der Gemütszustand schlecht und die Lebenslust vermindert (Tanaka et al., 2002). Die Dyspnoe äußert sich nicht nur als lebensbedrohliches Symptom, sondern verursacht bereits bei geringer Ausprägung Angstzustände (Redaktion Journal Onkologie, 2013). Patienten mit NSCLC erleben im Verlauf der Erkrankung eine zunehmende Verschlechterung dieses Symptoms (Currow et al., 2010). In einer Studie zur Patientenpräferenz wurde die Dyspnoe von NSCLC-Patienten unter den Effekten, die es zu vermeiden gilt, an vierter Stelle nach Übelkeit und Erbrechen, Schmerz und emotionaler Funktion eingeordnet (Osoba et al., 2006). In der Gruppe der Patienten im späten Stadium der Erkrankung, die mit der Studienpopulation

der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 vergleichbar ist, stand die Dyspnoe sogar an erster Stelle (Osoba et al., 2006). Zudem wurde im Rahmen der Conjoint-Analyse von Bridges et al. (Bridges et al., 2012) mit NSCLC-Patienten eine Verlängerung des PFS zusammen mit einer Verbesserung der Schwere der Symptome Schmerzen, Husten und Dyspnoe als am wichtigsten eingestuft. In einem Discrete Choice Experiment bewerteten Patienten mit NSCLC im Stadium IV (UICC 7. Auflage) die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen (Kurzatmigkeit, Husten, Schmerz) als eines der wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie (Mühlbacher et al., 2013).

Die Verbesserung der Dyspnoe durch Afatinib, gemessen mit EORTC QLQ-C30, gegenüber Cisplatin+Pemetrexed ist für den Patienten gleichbedeutend mit einer Abschwächung schwerwiegender Symptome. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) für diesen Endpunkt vor. Die verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe, gemessen mit EORTC QLQ-C30, begründet einen erheblichen Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed, da dies dem Patienten eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen ermöglicht.

Diese Ergebnisse wurden in der LUX-Lung 6 Studie bestätigt, so dass sich dort gegenüber Cisplatin+Gemcitabin ebenfalls ein erheblicher (Verbesserung und verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe) Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) ableiten lässt.

Für die Verbesserung und die Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe, gemessen mit EORTC QLQ-LC13, durch Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed, liegt jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome vor. In der LUX-Lung 6 Studie konnte für die entsprechenden Endpunkte eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen erreicht werden, so dass dafür gegenüber Cisplatin+Gemcitabin ein erheblicher Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) gezeigt werden kann.

Die Nutzensaussagen sind aufgrund der konsistenten Ergebnisse aus zwei RCT in ihrer Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt Dyspnoe:

- ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** bezüglich der Verbesserung dieses schwerwiegenden Symptoms, da eine deutliche Abschwächung und eine spürbare Linderung der Dyspnoe gezeigt werden konnte.
- ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung dieses schwerwiegenden

Symptoms, da eine deutliche Abschwächung und spürbare Linderung der Dyspnoe gezeigt werden konnte.

- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Verbesserung dieses schwerwiegenden Symptoms, da eine langfristige Linderung der Dyspnoe gezeigt werden konnte.
- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung dieses schwerwiegenden Symptoms, da eine langfristige Linderung der Dyspnoe gezeigt werden konnte.

Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen nach EORTC QLQ-C30 ergaben sich in beiden Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Im EORTC QLQ-LC13 hingegen zeigten in der LUX-Lung 3 Studie mehr Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzen in Arm/Schulter (RR [95%-KI]: 1,70 [1,08; 2,69]; p=0,0215) zugunsten von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed. In der LUX-Lung 6 Studie zeigten alle Schmerzskaleten des EORTC QLQ-LC13-Fragebogens eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung, denn mehr Patienten im Afatinib-Arm als im Cisplatin+Gemcitabin-Arm berichteten sowohl von einer Verbesserung der Schmerzen in der Brust (RR [95%-KI]: 1,56 [1,11; 2,21]; p=0,0115), als auch in Arm/Schulter (RR [95%-KI]: 1,49 [1,05; 2,12]; p=0,0258) sowie von anderen Schmerzen (RR [95%-KI]: 1,51 [1,00; 2,27]; p=0,0476).

In der LUX-Lung 3 Studie war eine Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed für die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen in der Brust, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13, nachweisbar (HR [95%-KI]: 0,65 [0,44; 0,94]; p=0,0226). Eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen durch Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin, gemessen mittels EORTC QLQ-C30, konnte in der LUX-Lung 6 Studie nachgewiesen werden (HR [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,96]; p=0,0265). Ebenso wurden, gemessen mit dem EORTC QLQ-LC13, statistisch signifikant längere Zeiten bis zur Verschlechterung der Schmerzen in der Brust (HR [95%-KI]: 0,52 [0,35; 0,75]; p=0,0005) sowie in Arm/Schulter (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,79]; p=0,0011) erreicht.

In der Patientenpräferenzstudie von Osoba et al. aus dem Jahr 2006 stuften Patienten mit NSCLC den Schmerz (56%) nach Übelkeit und Erbrechen (63%) als zweitwichtigste Nebenwirkung ein, die es zu vermeiden gilt (Osoba et al., 2006). Darüber hinaus zeigte die Conjoint-Analyse von Bridges et al., dass Patienten, die an NSCLC leiden, eine Verlängerung des PFS zusammen mit einer Verbesserung der Schwere von Symptomen (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) am wichtigsten ist (Bridges et al., 2012). Dies bestätigten erwachsene NSCLC-Patienten im Stadium IV (UICC 7. Auflage) im Rahmen eines Discrete Choice Experimentes.

Aus Sicht dieser Patienten stellten dabei ebenfalls die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen (Kurzatmigkeit, Husten, Schmerz) die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie dar (Mühlbacher et al., 2013).

Durch die Behandlung mit Afatinib wird für das mittels EORTC QLQ-LC13 gemessene Symptom Schmerzen in Arm/Schulter im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed eine Abschwächung schwerwiegender Symptome erzielt. Damit liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) vor. Die durch die Behandlung mit Afatinib verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen in der Brust (EORTC QLQ-LC13) gegenüber Cisplatin+Pemetrexed begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010), da sie eine Abschwächung schwerwiegender Symptome widerspiegelt.

Durch die Behandlung mit Afatinib wird für die mittels EORTC QLQ-LC13 gemessenen Symptome Schmerzen in der Brust, Arm/Schulter und andere Schmerzen auch im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin eine Abschwächung schwerwiegender Symptome erzielt. Damit liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor. Die durch die Behandlung mit Afatinib verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen (EORTC QLQ-C30) gegenüber Cisplatin+Gemcitabin begründet jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen, da sie eine Abschwächung schwerwiegender Symptome widerspiegelt. Der Zusatznutzen, der sich durch die verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen in Brust und Arm/Schulter (EORTC QLQ-LC13) durch Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin ergibt, ist als erheblich einzustufen. Grund ist die langfristige Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung von schwerwiegenden Symptomen, die sich hierdurch ergibt.

Da die Ergebnisse nicht immer konsistent für beide Studien sind, werden diese in ihrer Aussagesicherheit als Hinweis gewertet.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt Schmerzen:

- ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Pemetrexed** bezüglich der Verbesserung der Schmerzen, da es sich für den Patienten um eine Verringerung eines schwerwiegenden Symptoms handelt.
- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Pemetrexed** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen, da es sich für den Patienten um eine Abschwächung eines schwerwiegenden Symptoms handelt.
- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Verbesserung der Schmerzen, da es sich um eine für die Patienten spürbare Abschwächung eines schwerwiegenden Symptoms handelt.

- ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Ciplatin-Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen, da es sich um eine langfristige Freiheit eines schwerwiegenden Symptoms handelt.

Husten

Das Symptom Husten wurde anhand des EORTC QLQ-LC13 erhoben. In der LUX-Lung 3 Studie konnte jeweils eine statistisch signifikante Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed hinsichtlich der Verbesserung des Hustens (RR [95%-KI]: 1,53 [1,16; 2,03]; p=0,0028) und der Zeit bis zur Verschlechterung des Hustens HR [95%-KI]: 0,60 [0,41; 0,87]; p=0,0072) gezeigt werden. Diese statistisch signifikant besseren Effekte von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin wurden in der LUX-Lung 6 Studie sowohl für die Symptomverbesserung des Hustens (RR [95%-KI]: 1,56 [1,22; 1,99]; p=0,0004) als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung des Hustens (HR [95%-KI]: 0,45 [0,30; 0,69]; p=0,0001) bestätigt.

Husten ist insgesamt das am häufigsten beobachtete tumorbedingte Symptom beim Lungenkarzinom (Goekenjan et al., 2010) und tritt zudem im Verlauf der Erkrankung immer öfter auf (Lutz et al., 2001). Husten ist mit Fatigue, Brustschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Inkontinenz assoziiert und wirkt sich außerdem negativ auf die Lebensqualität aus, vor allem auf psychosoziale Aspekte (French et al., 1998; Irwin et al., 2002). Die Patientenpräferenzstudien von Bridges et al. und Mühlbacher et al. zeigten außerdem, dass NSCLC-Patienten eine Verlängerung des PFS zusammen mit einer Verbesserung der Schwere von Symptomen (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) als wichtig empfinden (Bridges et al., 2012; Mühlbacher et al., 2013).

Die Verbesserung des Hustens in der LUX-Lung 3 Studie, die unter Afatinib-Therapie auftrat, resultiert in einer Abschwächung bzw. spürbaren Linderung dieses schwerwiegenden Symptoms. Daher liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) vor. Die verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung des Hustens, die durch die Therapie mit Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed erreicht wird, begründet gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) einen erheblichen Zusatznutzen, da es hier für den Patienten zu einer langfristigen Freiheit von einem schwerwiegenden Symptom kommt. Die LUX-Lung 6 Studienergebnisse unterstützen diese Effekte. Hinsichtlich der Verbesserung des Hustens liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Patienten vor und hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung ein erheblicher Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010).

Die Nutzensaussagen sind aufgrund der konsistenten Ergebnisse aus zwei RCT in ihrer Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt Husten:

- ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Pemetrexed** hinsichtlich der Verbesserung des Symptoms, da es sich um eine Abschwächung bzw. spürbare Linderung eines schwerwiegenden Symptoms handelt.
- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Pemetrexed** hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms, da es sich um eine langfristige Freiheit von einem schwerwiegenden Symptom handelt.
- ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin** hinsichtlich der Verbesserung des Symptoms, da es sich um eine Abschwächung bzw. spürbare Linderung eines schwerwiegenden Symptoms handelt.
- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin** bei der Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms, da es sich um eine langfristige Freiheit von einem schwerwiegenden Symptom handelt.

Bluthusten

Für das Symptom Bluthusten, erhoben anhand des EORTC QLQ-LC13, konnte in der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie kein statistisch signifikanter Effektunterschied zwischen Afatinib und Cisplatin+Pemetrexed sowie Cisplatin+Gemcitabin festgestellt werden. Bluthusten ist ein Spätsymptom des NSCLC und darauf zurückzuführen, dass der Tumor im Laufe des Wachstums Anschluss an die Bronchien bekommt. In dieser Situation können kleine Blutungen aus dem Tumor selbst oder aus der betroffenen Bronchuswand durch das Abhusten des Blutes auffallen. Bei massivem Bluthusten muss beispielsweise versucht werden, die Blutung zu stillen. Hierzu wird eine Bronchoskopie oder ggf. eine Operation zur Blutstillung mittels Medikamenten oder eine Gefäßverödung durchgeführt. Weder eine Chemotherapie noch eine TKI-Therapie kann eine akute Blutung stillen.

Damit ist ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin für den Endpunkt Bluthusten und die Zeit bis zur Verschlechterung des Bluthustens nicht belegt.

Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt Bluthusten für Afatinib sowohl im Vergleich zu **Cisplatin+Pemetrexed**, als auch zu **Cisplatin+Gemcitabin kein Zusatznutzen**.

Lungenkrebssymptome

Die Lungenkrebssymptome (Dyspnoe, Husten, Schmerzen [Brust, Arm/Schulter], Bluthusten) wurden mittels EORTC QLQ-LC13 erhoben. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lungenkrebssymptome war in der LUX-Lung 3 Studie im Afatinib-Arm signifikant gegenüber dem Vergleichsarm Cisplatin+Pemetrexed verlängert (HR [95%-KI]: 0,62 [0,41; 0,94]; p=0,0226).

In der LUX-Lung 6 Studie konnte für den Anteil der Patienten, die von einer Verbesserung der Lungenkrebs Symptome berichteten, ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gezeigt werden (RR [95%-KI]: 2,76 [1,75; 4,36]; $p < 0,0001$). Ebenso war die Zeit bis zur Verschlechterung der Lungenkrebs Symptome im Afatinib-Arm statistisch signifikant länger (HR [95%-KI]: 0,24 [0,15; 0,37]; $p < 0,0001$).

Der Endpunkt Lungenkrebs Symptome umfasst die schwerwiegenden Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Schmerzen in der Brust sowie Schmerzen in Arm/Schulter und wird deshalb ebenfalls als schwerwiegend eingestuft.

Es liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) gegenüber Cisplatin+Pemetrexed für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome um mindestens 10 Punkte und ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Gemcitabin, sowohl für die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung als auch für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome um mindestens 10 Punkte, vor. Dies ist auf die Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen zurückzuführen, die durch eine Therapie mit Afatinib erreicht werden können.

Die Nutzensaussagen hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung der Symptome sind in ihrer Aussagesicherheit als Hinweis zu werten, da in der RCT LUX-Lung 6 Studie ein signifikantes Ergebnis vorlag. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten, da konsistente Effekte in beiden RCT auftraten.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt Lungenkrebs Symptome:

- ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Pemetrexed** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Lungenkrebs Symptome aufgrund einer Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen.
- ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Verbesserung der Lungenkrebs Symptome aufgrund einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen.
- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Lungenkrebs Symptome aufgrund einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen.

Fatigue

Die Fatigue wurde mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue war in beiden RCT, der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie, jeweils im Afatinib-Arm statistisch signifikant länger als im Cisplatin+Pemetrexed- (HR [95%-KI]: 0,69 [0,52; 0,92]; p=0,0094) bzw. Cisplatin+Gemcitabin-Arm (HR [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,71]; p<0,0001).

Unter Afatinib-Behandlung zeigten mehr Patienten der LUX-Lung 6 Studie eine Verbesserung der Fatigue um mindestens 10 Punkte als unter der Cisplatin+Gemcitabin-Therapie. Das RR [95%-KI] betrug 2,04 [1,33; 3,11] (p=0,0010) und zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib.

Die krebsbedingte Fatigue tritt bei Krebspatienten sehr häufig auf und hat negative Auswirkungen auf die Lebensqualität und die funktionale Belastbarkeit der Patienten (Campos et al., 2011). In einer Studie mit NSCLC-Patienten wurde die Fatigue als bedeutendstes Behandlungsrisiko eingeschätzt (Bridges et al., 2012). Dies unterstreicht den hohen Stellenwert, den eine Verbesserung der Fatigue für die Patienten hat.

Die längere Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue durch Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed ist gleichbedeutend mit einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Verbesserung der Fatigue sowie die längere Zeitspanne bis zur Verschlechterung der Fatigue durch die Therapie mit Afatinib auch gegenüber Cisplatin+Gemcitabin spiegeln sich für den Patienten in einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen wider. Aus diesem Grund liegt hier ein erheblicher Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) vor.

Die Nutzensaussagen im Hinblick auf die verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Fatigue sind aufgrund der konsistenten Ergebnisse aus beiden RCT in ihrer Aussagesicherheit als Beleg zu werten und die Nutzensaussagen zur Verbesserung der Fatigue als Hinweis, da diese sich allein auf die LUX-Lung 6 Studie beziehen.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt Fatigue:

- ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Pemetrexed** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue aufgrund einer Abschwächung dieses schwerwiegenden Symptoms.
- ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Verbesserung der Fatigue aufgrund einer langfristigen Freiheit von diesem schwerwiegenden Symptom.
- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue aufgrund einer langfristigen Freiheit von diesem schwerwiegenden Symptom.

Nicht schwerwiegende Symptome

Schlaflosigkeit

Das Symptom Schlaflosigkeit wurde anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. In der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie zwischen den Behandlungsarmen beim Anteil der Patienten, die eine Verbesserung der Schlaflosigkeit um mindestens 10 Punkte erreicht haben, war kein statistisch signifikanter Unterschied nachzuweisen.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Schlaflosigkeit war hingegen in der LUX-Lung 6 Studie in der Afatinib-Gruppe statistisch signifikant länger als in der Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe (HR [95%-KI]: 0,46 [0,32; 0,66]; $p < 0,0001$).

Es liegt kein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin für die Verbesserung der Schlaflosigkeit vor. Jedoch stellt die verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der Schlaflosigkeit, die durch die Behandlung mit Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin erreicht wird, einen beträchtlichen Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) dar, da dies einer bedeutsamen Vermeidung von Symptomen entspricht.

Diese Ergebnisse traten in einer Studie auf und sind damit als Hinweis einzustufen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Schlaflosigkeit:

- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Schlaflosigkeit aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung dieses Symptoms.

Schluckbeschwerden

Das therapieassoziierte Symptom Schluckbeschwerden wurde mittels des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben. Hier zeigte sich sowohl in der LUX-Lung 3 Studie als auch in der LUX-Lung 6 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beim Anteil der Patienten, die eine Verbesserung des Symptoms um mindestens 10 Punkte erreichten.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Schluckbeschwerden war hingegen in beiden Studien in der Afatinib-Gruppe statistisch signifikant kürzer als in der Cisplatin+Pemetrexed- bzw. der Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe (HR [95%-KI]: 1,85 [1,31; 2,61]; p=0,0004 bzw. 1,56 [1,06; 2,30]; p=0,0233). Die Nutzensaussagen im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Schluckbeschwerden sind aufgrund der konsistenten Ergebnisse aus beiden RCT in ihrer Aussagesicherheit als Beleg zu werten.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt Schluckbeschwerden:

- ein **Beleg für einen Nachteil** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Pemetrexed** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Schluckbeschwerden aufgrund einer signifikant geringeren Wirksamkeit.
- ein **Beleg für einen Nachteil** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Schluckbeschwerden aufgrund einer signifikant geringeren Wirksamkeit.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Fragebogen EORTC QLQ-C30

Die HRQoL wurde anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. In der LUX-Lung 3 Studie wurde eine Verbesserung der körperlichen Funktion um mindestens 10 Punkte von mehr Patienten im Afatinib-Arm erreicht als im Cisplatin+Pemetrexed-Arm. Der Unterschied war statistisch signifikant mit einem RR [95%-KI] von 2,17 [1,21; 3,88] (p=0,0092). Die Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion war in der LUX-Lung 3 Studie für Afatinib länger als für Cisplatin+Pemetrexed (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98]; p=0,0353).

Auch in der LUX-Lung 6 Studie erreichten statistisch signifikant mehr Patienten der Afatinib-Gruppe eine Verbesserung der körperlichen Funktion als in der Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe (RR [95%-KI]: 1,78 [1,08; 2,92]; $p=0,0225$). Darüber hinaus war Afatinib auch bei der Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (RR [95%-KI]: 1,87 [1,20; 2,90]; $p=0,0057$), der Rollenfunktion (RR [95%-KI]: 1,63 [1,04; 2,56]; $p=0,0327$) und der sozialen Funktion (RR [95%-KI]: 1,93 [1,20; 3,09]; $p=0,0064$) Cisplatin+Gemcitabin überlegen.

In der LUX-Lung 6 Studie war die Zeit bis zur Verschlechterung der HRQoL anhand des EORTC QLQ-C30 über die körperliche Funktion hinaus (HR [95%-KI]: 0,37 [0,26; 0,51]; $p<0,0001$) auch für alle anderen Subskalen signifikant länger bei Afatinib-Behandlung als unter Cisplatin+Gemcitabin-Therapie: globaler Gesundheitszustand (HR [95%-KI]: 0,56 [0,41; 0,76]; $p=0,0002$), emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,54 [0,38; 0,77]; $p=0,0005$), kognitive Funktion (HR [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,96]; $p=0,0269$), Rollenfunktion (HR [95%-KI]: 0,65 [0,47; 0,89]; $p=0,0062$) und soziale Funktion (HR [95%-KI]: 0,53 [0,40; 0,71]; $p<0,0001$).

Da die Überlebenszeit von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom begrenzt ist, erfolgt die Behandlung symptomorientiert palliativ. Dem Erhalt der Lebensqualität durch die Kontrolle von Symptomen kommt eine besondere Bedeutung zu (McCannon und Temel, 2012; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b).

Die Verbesserung der körperlichen Funktion durch Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed entspricht daher einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen spürbaren Linderung der Erkrankung. Damit liegt entsprechend der Definition in der AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) ein erheblicher Zusatznutzen vor. Der Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed ist im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion als beträchtlich einzustufen.

Gegenüber Cisplatin+Gemcitabin liegt für die Endpunkte Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus, der körperlichen Funktion und sozialen Funktion ein erheblicher Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) von Afatinib vor, da eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird. Der Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin für die Rollenfunktion ist als beträchtlich einzustufen.

Es besteht ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung aller Subskalen zur HRQoL des EORTC QLQ-30. Das Ausmaß ist bei der kognitiven Funktion und der Rollenfunktion als beträchtlich gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) anzusehen. Die verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustandes, der körperlichen, der sozialen und der emotionalen Funktion durch Afatinib begründet einen erheblichen Zusatznutzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010), da hier eine nachhaltige und gegenüber Cisplatin+Gemcitabin bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität vorliegt.

Aufgrund gleichgerichteter Effekte in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie sind die Nutzaussagen für die Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion und Verbesserung der körperlichen Funktion in ihrer Aussagesicherheit als Beleg einzustufen. Alle weiteren lebensqualitätsbezogenen Ergebnisse traten in einer Studie auf und sind damit als Hinweis einzustufen.

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus:

- ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Verbesserung dieses Endpunkts, da es sich um eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.
- ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung dieses Endpunkts, da es sich um eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

Für den Endpunkt emotionale Funktion ergibt sich:

- ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung dieses Endpunkts, da es sich um eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

Für den Endpunkt kognitive Funktion zeigt sich:

- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung dieses Endpunkts, da es sich um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

Insgesamt ergeben sich für den Endpunkt körperliche Funktion:

- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Pemetrexed** bezüglich der Verbesserung der körperlichen Funktion, da es sich um eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.
- ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion, da es sich hier um eine bedeutsame Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.
- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Verbesserung der körperlichen Funktion, da es sich um eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.
- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion, da es sich um eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

Für den Endpunkt Rollenfunktion ergeben sich:

- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Verbesserung dieses Endpunkts, da es sich um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.
- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung dieses Endpunkts, da es sich um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigen sich:

- ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Verbesserung dieses Endpunkts, da es sich um eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.
- ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung dieses Endpunkts, da es sich um eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

Fragebogen EQ-5D

In der LUX-Lung 3 Studie zeigten sich keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen Afatinib und Cisplatin+Pemetrexed anhand des EQ-5D UK Utility Scores und der EQ-VAS. Jedoch gaben die Patienten im Afatinib-Arm der LUX-Lung 6 Studie gegenüber den Patienten im Cisplatin+Gemcitabin-Arm eine signifikant bessere Lebensqualität an. Die Mittelwertdifferenz des EQ-5D Scores basierend auf der UK Utility [95%-KI] von 0,065 [0,035; 0,095] ($p < 0,0001$) sowie die der EQ-VAS [95%-KI]: 6,4 [4,6; 8,1] ($p < 0,0001$) zeigten Signifikanz zugunsten von Afatinib.

Für die Endpunkte EQ-5D, UK Utility und EQ-VAS liegt gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) ein beträchtlicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin vor, da eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird. Aufgrund der Tatsache, dass signifikante Ergebnisse nur in einer Studie auftraten, ist die Ergebnissicherheit als Hinweis einzustufen.

Für den Endpunkt EQ-5D, UK Utility zeigt sich:

- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** aufgrund einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Für den Endpunkt EQ-VAS zeigt sich:

- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** aufgrund einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Nebenwirkungen

Ein Nachweis und eine Beurteilung des Zusatznutzens auf Basis des relativen Risikos sind aufgrund verschieden langer Behandlungs- und Beobachtungsdauern in den Therapiearmen deutlich zu Ungunsten von Afatinib verzerrt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6). Daher wird der Zusatznutzen im Folgenden immer anhand des IDV (Verhältnis der Inzidenzdichten pro Patientenjahr) dargestellt.

Gesamtrate UE

In der LUX-Lung 3 Studie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesamtrate der UE. Bezüglich der Gesamtrate der UE war die Anzahl der Patienten mit UE pro Patientenjahr in der LUX-Lung 6 Studie signifikant geringer für die Afatinib-Gruppe im Vergleich zur Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe. Dies ist am IDV [95%-KI] von 0,54 [0,43; 0,67] ablesbar.

Da bei allen Patienten UE auftraten und das zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung, wird der Zusatznutzen trotz des großen relativen Effekts als gering eingestuft. Somit kam es durch die Behandlung mit Afatinib zu einer bisher gegenüber Cisplatin+Gemcitabin nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Vermeidung von Nebenwirkungen. Gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) liegt somit ein geringer Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtrate UE vor. Da das Ergebnis in einer Studie auftrat und das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hoch ist, ist die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt einzustufen.

Für den Endpunkt Gesamtrate UE zeigt sich:

- ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** für Afatinib im Vergleich zu **Cisplatin+Gemcitabin** aufgrund einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In den Studien LUX-Lung 3 bzw. LUX-Lung 6 war der Anteil der Patienten mit SUE im Afatinib-Arm leicht höher als unter Cisplatin+Pemetrexed (28,8% vs. 22,5%) bzw. Cisplatin+Gemcitabin (15,1% vs. 10,6%), der Unterschied war jedoch gering und trotz der deutlich längerer Behandlungsdauer im Afatinib-Arm nicht signifikant.

Die Anzahl der Patienten mit SUE pro Patientenjahr war in der LUX-Lung 3 Studie im Afatinib-Arm wesentlich geringer als im Cisplatin+Pemetrexed-Vergleichsarm. Das entsprechende IDV [95%-KI] lag bei 0,41 [0,26; 0,66]. Unterstützt wurde dieses Ergebnis zu den SUE durch das Resultat der LUX-Lung 6 Studie, in der das IDV von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin bei 0,40 [0,21; 0,77] lag.

Die deutlich geringere Anzahl der Patienten mit SUE pro Patientenjahr, die durch Afatinib erreicht wird, stellt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin dar. Damit ist beim Endpunkt SUE der Zusatznutzen von Afatinib gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) gegenüber Cisplatin+Pemetrexed und gegenüber Cisplatin+Gemcitabin als beträchtlich einzustufen. Obwohl konsistente Ergebnisse aus zwei RCT vorliegen, wird die Aussagesicherheit auf einen Hinweis herabgestuft, aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten.

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt SUE:

- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed**, da es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.
- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin**, da es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt.

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Trotz der längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauern unter Afatinib war der Anteil der Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der LUX-Lung 3 Studie für den Afatinib- und den Cisplatin+Pemetrexed-Arm ähnlich (60,7% vs. 56,8%; RR [95%-KI]: 1,07 [0,88; 1,30]) und in der LUX-Lung 6 Studie sogar statistisch signifikant geringer für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin (46,9% vs. 61,9%; RR [95%-KI]: 0,76 [0,62; 0,92]).

Die Anzahl der Patienten in der LUX-Lung 3 Studie mit UE eines CTCAE-Grads ≥ 3 pro Patientenjahr für die Afatinib-Gruppe mit 1,18 vs. 3,17 in der Cisplatin+Pemetrexed-Gruppe wesentlich geringer (IDV [95%-KI]: 0,37 [0,28; 0,50]). In der LUX-Lung 6 Studie wurde dieses Ergebnis bestätigt. Hier belief sich das IDV [95%-KI] auf 0,16 [0,12; 0,22].

Die geringere Anzahl der Patienten mit UE pro Patientenjahr durch Afatinib stellt eine nachhaltige und gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Da neben der Inzidenzdichte bereits die Gesamtrate der Patienten mit UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 signifikant besser für Afatinib gegenüber

Cisplatin+Gemcitabin ist, liegt hier eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen vor. Damit besteht gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) ein beträchtlicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed und ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Gemcitabin. Aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten wird die Aussagesicherheit beim Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed auf einen Hinweis herabgestuft. Beim Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin wird die Aussagesicherheit als Beleg eingestuft. Dies begründet sich in der niedrigeren Zahl an UE CTCAE-Grad ≥ 3 im Afatinib-Arm der LUX-Lung 6 Studie, die sich bereits ohne Berücksichtigung der unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungsdauern zeigte.

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt UE eines CTCAE-Grad ≥ 3 :

- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed**, da es sich um eine relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3) handelt.
- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin**, da es sich um eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen (CTCAE-Grad ≥ 3) handelt.

Therapieabbrüche aufgrund UE

In der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich bereits ohne Berücksichtigung der unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen eine statistisch signifikant niedrigere Zahl an Therapieabbrüchen aufgrund UE (9,6% vs. 39,8%). Das auf der Basis der naiven Proportionen geschätzte RR [95%-KI] betrug 0,24 [0,15; 0,38].

Die Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines UE pro Patientenjahr war in unter Afatinib-Therapie statistisch signifikant geringer als unter Cisplatin+Pemetrexed (IDV [95%-KI]: 0,28 [0,16; 0,51]) oder Cisplatin+Gemcitabin (IDV [95%-KI]: 0,06 [0,03; 0,09]).

Dies stellt gegenüber Cisplatin+Pemetrexed eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen und gegenüber Cisplatin+Gemcitabin eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Daraus lässt sich gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) ein beträchtlicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed und ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Gemcitabin ableiten.

Für die Aussagesicherheit der Ergebnisse beim Vergleich gegenüber Cisplatin+Pemetrexed liegt ein Hinweis vor, aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten. Beim Vergleich zu

Cisplatin+Gemcitabin wird aufgrund der niedrigeren Zahl an Therapieabbrüchen im Afatinib-Arm der LUX-Lung 6 Studie die Aussagesicherheit als Beleg eingestuft.

Insgesamt zeigen sich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund UE:

- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung von Therapieabbrüchen und dem daraus resultierenden therapielevanten Nutzen.
- ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin** aufgrund einer weitgehenden Vermeidung von Therapieabbrüchen und dem daraus resultierenden therapielevanten Nutzen.

Besondere Nebenwirkungen

Für eine Vielzahl von besonderen Nebenwirkungen lagen in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie statistisch signifikante Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit UE pro Patientenjahr zugunsten von Afatinib vor. Die IDV [95%-KI] für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin betragen: Anämie (0,06 [0,03; 0,12] bzw. 0,07 [0,04; 0,12]), Appetitverlust (0,12 [0,08; 0,16] bzw. 0,07 [0,05; 0,11]), Fatigue (0,13 [0,09; 0,18] bzw. 0,10 [0,06; 0,15]), Haarausfall (0,21 [0,12; 0,38] bzw. 0,07 [0,03; 0,19]), Leukopenie (0,03 [0,01; 0,05] bzw. 0,01 [0,01; 0,02]), Neuropathie (0,17 [0,10; 0,31] bzw. 0,16 [0,05; 0,51]), Niereninsuffizienz (0,11 [0,05; 0,22] bzw. 0,13 [0,06; 0,27]), Übelkeit und Erbrechen (0,06 [0,04; 0,08] bzw. 0,01 [0,01; 0,02]), Verstopfung (0,09 [0,06; 0,14] bzw. 0,03 [0,02; 0,07]). Das IDV für die Thrombozytopenie war aus den Daten der LUX-Lung 3 Studie nicht errechenbar, da keine Ereignisse im Afatinib-Arm auftraten. In der LUX-Lung 6 Studie war die Rate der Ereignisse pro Patientenjahr für die Thrombozytopenie im Afatinib-Arm signifikant geringer als im Cisplatin+Gemcitabin-Arm (IDV [95%-KI]: 0,03 [0,01; 0,08]).

Für das Auftreten von Anämie, Appetitverlust, Fatigue, Haarausfall, Leukopenie, Neuropathie, Niereninsuffizienz, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung liegt für Afatinib eine nachhaltige und gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen vor. Dies entspricht gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) einem beträchtlichen Zusatznutzen für Afatinib. Die Nutzensaussagen sind in ihrer Aussagesicherheit als Hinweis zu werten, da konsistente Effekte in zwei RCT auftraten.

Nachteilige Ergebnisse für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin waren für folgende Nebenwirkungen zu verzeichnen. Die entsprechenden IDV [95%-KI] der Ereignisse pro Patientenjahr in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie betragen: Diarrhö (19,86 [13,13; 30,04] bzw. 10,71 [6,54; 17,55]), Hautausschlag (Rash)/Akne (25,11 [14,03; 44,93] bzw. 8,39 [4,57; 15,40]), Nasenbluten (3,51 [0,85; 14,55] bzw. 2,71 [0,65; 11,25]) und Stomatitis (3,87 [2,41; 6,22] bzw. 5,33 [2,35;

12,08]). Auch für die Nebenwirkung trockene Haut liegt ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed vor (7,09 [1,74; 28,92]). Das IDV zum Ereignis Nagelveränderung war nicht berechenbar, da in beiden Studien keine Fälle im Kontrollarm auftraten. Im Afatinib-Arm traten Nagelveränderungen bei 61,6% der Patienten in der LUX-Lung 3 Studie und bei 34,3% der Patienten in der LUX-Lung 6 Studie auf. Somit liegt ein Nachteil von Afatinib gegenüber den ZVT vor.

Daher liegt für diese besonderen Nebenwirkungen ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin vor. Es ist jedoch zu beachten, dass sich die symptomatischen Nebenwirkungen insgesamt gut behandeln lassen. Eine Diarrhö sollte möglichst frühzeitig erkannt, durch pharmakologische Intervention (z. B. Loperamid) behandelt und nachbeobachtet werden (Yang et al., 2013b). Zur Vermeidung von Hautausschlag (Rash)/Akne und trockener Haut sollten die Patienten angewiesen werden, nur alkoholfreie Pflegeprodukte zu verwenden und ihre Haut vor der Sonne zu schützen. Zur Behandlung des Hautausschlags (Rash)/Akne können topische oder orale Steroide und Antibiotika eingesetzt werden. Bei Xerosis wird der Einsatz von topischen Steroiden, Ammoniumlaktat und Feuchtigkeitscremes empfohlen (Lacouture et al., 2013). Außerdem lassen sich die genannten Nebenwirkungen durch eine Unterbrechung der Behandlung und Dosisreduktion häufig reduzieren bzw. beseitigen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013f). Laut der Patientenpräferenzstudie von Mühlbacher et al (2013) spielen Diarrhö und Hautausschlag (Rash)/Akne bei der Therapieentscheidung von NSCLC-Patienten vor allem im Vergleich zu der für die Chemotherapie typischen Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen eine untergeordnete Rolle (Mühlbacher et al., 2013). Die besonderen UE spielen zudem bei der Erfassung der klinisch besonders relevanten SUE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 im Vergleich zu anderen Ereignissen offenbar eine vernachlässigbare Rolle und spiegeln sich nicht in Unterschieden bei der Anzahl der Therapieabbrüche wider, da hier die Ergebnisse zugunsten von Afatinib ausfallen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts in beiden RCT wird die Aussagesicherheit als Hinweis gewertet.

Insgesamt zeigen sich bei den besonderen Nebenwirkungen:

- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkungen Anämie, Appetitverlust, Fatigue, Haarausfall, Leukopenie, Neuropathie, Niereninsuffizienz, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung.
- ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin** aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkungen Anämie, Appetitverlust, Fatigue, Haarausfall, Leukopenie, Neuropathie, Niereninsuffizienz, Thrombozytopenie, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung.

- ein **Hinweis auf einen Nachteil** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** für die Nebenwirkungen Diarrhö, Hautausschlag (Rash)/Akne, Nasenbluten, Stomatitis und trockene Haut.

- ein **Hinweis auf einen Nachteil** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin** für die Nebenwirkungen Diarrhö, Hautausschlag (Rash)/Akne, Nasenbluten und Stomatitis.

Gesamtschau des Zusatznutzens der Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1

In der Gesamtschau der Daten stellt die Behandlung mit Afatinib eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für Patienten ohne Vorbehandlung dar und weist damit ein überzeugendes Nutzen-Risiko-Verhältnis auf. Der Zusatznutzen von Afatinib zeigt sich im Besonderen in der erheblichen Verlängerung des PFS sowie der verbesserten Symptomkontrolle. Diese Endpunkte stellen aus der Sicht von Patienten mit NSCLC die wichtigsten Entscheidungskriterien bei der Therapiewahl dar (Bridges et al., 2012; Mühlbacher et al., 2013). Aufgrund der Vielzahl an Endpunkten mit beträchtlichem/erheblichem Zusatznutzen und den für die einzelnen Endpunkte gleichgerichteten Effekten für die beiden Studien besteht für Afatinib bei Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 insgesamt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT Cisplatin+Pemetrexed und für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT Cisplatin+Gemcitabin.

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2

Etwa 14% der Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen weist bei Erstlinientherapie bereits einen ECOG-PS 2 auf (Rosell et al.). Das bisherige Studienprogramm von Afatinib liefert keine direkt vergleichende Evidenz für diese Patientenpopulation.

Es gibt keinerlei Hinweise darauf, dass eine Therapie mit einem TKI zu keinem medizinischen Zusatznutzen bei Patienten mit ECOG-PS 2 führt. Vielmehr zeigte sich bei NSCLC-Patienten mit anfänglich schlechtem Allgemeinzustand, dass ein schnelles Ansprechen der EGFR-TKI eine sprunghafte Verbesserung des Allgemeinzustandes zur Folge hatte (Lazarus-Phänomen) (Inoue et al., 2009).

Darüber hinaus weist die in der Literatur beschriebene Evidenz darauf hin, dass EGFR-TKI bei diesen Patienten wirksam sind. So konnte eine Studie von Liu et al. zeigen, dass eine Therapie mit einem EGFR-TKI im Vergleich zu einer Monochemotherapie eine bessere Kontrolle der Tumorprogression, eine Reduzierung der therapiebedingten Toxizitäten sowie eine Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität ermöglicht (Liu et al., 2011). Laut ESMO Leitlinie kann sogar bei Patienten mit EGFR-mutationspositiven Tumoren und einem ECOG-PS 3-4 eine Therapie mit einem EGFR-TKI in Erwägung gezogen werden (Peters et al., 2012).

Da es sich bei Afatinib um einen ErbB-Familienblocker handelt, der unter anderem auch gegen EGFR gerichtet ist und von dem durch die irreversible Signalunterdrückung eine noch größere Wirksamkeit im Vergleich zu den EGFR-TKI zu erwarten ist, ist davon auszugehen, dass sich die Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit ECOG-PS 0-1 auch auf Patienten mit ECOG-PS 2 übertragen lässt und dass hier ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vorliegt. Aufgrund fehlender Daten ist dieser nicht quantifizierbar.

Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)

Im Folgenden werden die Ergebnisse für mit einer Chemotherapie-vorbehandelte EGFR-TKI naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Zweitlinie) zusammengefasst.

Der primäre Endpunkt der LUX-Lung 2 Studie war die bestätigte ORR gemäß Beurteilung durch einen unabhängigen Review. Betrachtet man die nicht-bestätigte ORR, um eine Vergleichbarkeit zu den Erstlinienstudien herzustellen, so betrug die ORR für die Kohorte der Zweitlinienpatienten mit 50 mg Startdosis 60,7% (95%-KI: [47,3; 72,9]) und 57,1% (95%-KI: [18,4; 90,1]) für Patienten mit einer Startdosis von 40 mg. Die ORR in der Zweitlinie ähnelt somit dem objektiven Ansprechen in der Erstlinie. Das OS und PFS in der Zweitlinie waren erwartungsgemäß leicht kürzer als in der Erstlinie. Die sich anhand der Kaplan-Meier Kurven zeigenden Unterschiede zwischen der Erst- und Zweitlinie sind als moderat einzustufen.

Diarrhö (94,6%), Hautauschlag (93,8%), Nagelveränderungen (85,3%) und Stomatitis (81,4%) waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Die Gesamtrate der UE betrug 99,2% für Erst- und Zweitlinienpatienten der LUX-Lung 2 Studie. SUE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 waren bei einer Startdosierung von 40 mg mit 26,7% bzw. 53,3% deutlich seltener als in der Gesamtpopulation zu beobachten. Therapieabbrüche aufgrund eines UE wurden für 19,4% berichtet.

Zusammengefasst zeigen die Resultate der LUX-Lung 2 Studie, dass die Anwendung von Afatinib auch bei Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil erzielt. Aufgrund des Wirkmechanismus von Afatinib, ist von einer Übertragbarkeit der Zweitlinienergebnisse auf die Folgelinien auszugehen.

Resultate aus präklinischen Untersuchungen zur Wirksamkeit von Afatinib im Vergleich zu Gefitinib und Erlotinib unterstützen die Hypothese, dass dieser ErbB-Familienblocker mit irreversibler Signalunterdrückung bei der Behandlung von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen ein signifikant anderes Wirksamkeitsspektrum hat. In Rezeptor-Bindungsstudien zeigte Afatinib eine hohe, selektive, inhibitorische Wirksamkeit gegen ErbB-Kinasen mit IC_{50} -Werten zwischen 0,5 und 14 nM (Li et al., 2008; Solca et al., 2012). Erlotinib und Gefitinib zeigten dagegen lediglich gegen den EGFR eine gute inhibitorische Wirkung, gegenüber ErbB2 und ErbB4 lagen die IC_{50} -Werte im drei- bis vierstelligen Bereich (Solca et al., 2012) (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Da in der Onkogenese des NSCLC jedoch mehrere Mitglieder der ErbB-Familie aufgrund einer Mutation eine wichtige Rolle spielen können (Yarden und Pines, 2012) wird von der irreversiblen Signalunterdrückung durch den ErbB-Familienblocker Afatinib eine größere Wirksamkeit im Vergleich zu den bisherigen Therapieansätzen erwartet (Li et al., 2008; Doebele et al., 2010; Ou, 2012; Solca et al., 2012).

Trotz der unzureichenden Datenlage ist beim Vergleich von Afatinib zu Erlotinib und Gefitinib zu berücksichtigen, dass aufgrund der gegenseitigen Abhängigkeiten aller Mitglieder der ErbB-Familie untereinander und der Bedeutung auch anderer ErbB-Rezeptoren neben EGFR, ein an mehreren Vertretern der ErbB-Familie angreifender TKI, wie Afatinib, eine noch stärkere Wirksamkeit erreichen kann als ein reversibel bindender TKI, der nur gegen EGFR gerichtet ist (Erlotinib und Gefitinib). Zudem wird ein großes Potenzial bei den TKI gesehen, die eine dauerhafte Bindung und damit eine verlängerte Inhibition ihrer Zielstrukturen erreichen (Doebele et al., 2010).

Die Datenlage zu den reversiblen EGFR-TKI in der Zweitlinie ist sehr limitiert. Basierend auf den Ergebnissen der LUX-Lung 2 Studie sowie den präklinischen Daten sieht BI in dieser Therapielinie einen Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Erlotinib und Gefitinib gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010).

Patienten mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien)

Für EGFR-TKI-naive Patienten, die mit mehr als einer Chemotherapie vorbehandelt sind (Dritt- und Folgelinien), liegt keine vergleichende Studie vor. BI sieht jedoch keine biologische Plausibilität dafür, dass nicht von einer Übertragbarkeit des Nutzens aus der Zweitlinie auf die Folgelinien auszugehen ist. BI sieht daher für die Zweit- und Folgelinien einen **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber Gefitinib und Erlotinib.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	beträchtlich (Afatinib vs. CIS+PEM) bis erheblich (Afatinib vs. CIS+GEM)
EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar
EGFR-TKI-naive (mit einer Chemotherapie vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar
EGFR-TKI-naive (mit mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem

Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-134: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend, da im vorliegenden Dossier keine indirekten Vergleiche vorgelegt werden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Im Abschnitt 4.3.2.3 des vorliegenden Dossiers werden die Resultate der LUX-Lung 2 Studie, einer einarmigen, unkontrollierten Studie dargestellt. Nach Sichtung der Resultate der durchgeführten Literaturrecherche zur Vergleichstherapie ließen sich jedoch keine für einen Vergleich der Ergebnisse auf statistisch ausreichender Evidenzebene geeigneten Publikationen identifizieren. Die vorliegende Evidenz ist als beste verfügbare Evidenz unter Berücksichtigung der entsprechenden Unsicherheiten bei der Entscheidungsfindung zu betrachten, vor allem da die entsprechenden Studien vor der Implementierung des AMNOG initiiert wurden.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Zum Endpunkt OS liegen zum Zeitpunkt der Bewertung nur unreife Daten vor. Die finale Analyse dieses Endpunkts ist für den Zeitpunkt vorgesehen, an dem 209 Todesfälle aufgetreten sind.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft

²³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Alle im vorliegenden Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber der ZVT herangezogenen Endpunkte stellen nach Überzeugung von BI patientenrelevante Endpunkte nach Vorgabe der AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) dar. Die ausführliche Argumentation hierfür findet sich, nach Endpunkten aufgeschlüsselt, in Abschnitt 4.2.5.2. Daher sind hier keine weiteren Angaben nötig.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Tabelle 4-135: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen

Studie	Titel	Datenquelle
Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)		
LUX-Lung 3	LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation	Studienprotokoll mit Amendment 1 und 2 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2009b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012a) Amendment 3 zum Studienprotokoll (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012a) Statistischer Analyseplan (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012d) Studienbericht (CTR) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g) 2. Datenschnitt 21. Januar 2013 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013i) Health Economic Report (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013d) EQ-5D Tabellen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012b) Response of Day 120-LoQ (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e) Weitere Analysen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c)
LUX-Lung 6	LUX-Lung 6: A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation	Studienbericht (CTR) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h) Studienprotokoll (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2010b) Statistischer Analyseplan (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012e) Health Economic Report (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b) EQ-5D Tabellen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a) Weitere Analysen (Boehringer Ingelheim Pharma

		GmbH & Co. KG, 2013c)
Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)		
LUX-Lung 2	LUX Lung 2: A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations	Studienbericht (CTR) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011) Studienprotokoll (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2007; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2010a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012c) Statistischer Analyseplan (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2009a)
BeTa ^a	Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Publikation (Herbst et al., 2011)
Unspezifizierte Phase-II-Studie zu Erlotinib vs. Gefitinib ^a	Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy	Publikation (Kim et al., 2012)
Unspezifizierte Studie zu Docetaxel und Erlotinib bei Zweitlinien-Therapie ^a	The qualification of docetaxel or erlotinib for second-line therapy should be based on clinical and molecular predictive factors	Publikation (Krawczyk et al., 2012)
INTEREST ^a	Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial	Publikation (Kim et al., 2008) Publikation (Douillard et al., 2010)
SELINE ^a	Gefitinib in Selected Patients with Pre-Treated Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from a Phase IV, Multicenter, Non-Randomized Study (SELINE)	Publikation (Lee et al., 2012)
KCSG-LU08-01 ^a	Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial	Publikation (Sun et al., 2012)

Unspezifizierte Phase-II-Studie zu Gefitinib ^a	Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp	Publikation (Sutani et al., 2006)
Unspezifizierte Studie mit Gefitinib nach einer Chemotherapie ^a	Influence of first-line chemotherapy and EGFR mutations on second-line gefitinib in advanced non-small cell lung cancer	Publikation (Wu et al., 2010)
Unspezifizierte Studie zu Gefitinib und Chemotherapien ^a	Clinical outcomes of advanced non-small cell lung cancer patients screened for epidermal growth factor receptor gene mutations	Publikation (Yoshida et al., 2010)
V-15-32 ^a	Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer	Publikation (Maruyama et al., 2008)
^a Da die eingeschlossenen Studien für die ZVT Erlotinib und Gefitinib keine Patientencharakteristika für die relevante Population von Zweitlinienpatienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen beinhalteten, konnte die Vergleichbarkeit zur LUX-Lung 2 Studie nicht überprüft werden. Eine valide Ergebnisberichterstattung war auf dieser Basis nicht möglich.		

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85(5), 365-76.
- [2] Accord Healthcare Limited. 2011. Fachinformation Cisplatin Accord 1mg/ml. Stand: November 2011. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [3] Aidelsburger, P. & Wasem, J. 2008. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien; Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. . Verfügbar: http://www.krebsgesellschaft.de/download/gutachten_2.pdf [Aufgerufen am 05.09.2013].
- [4] AstraZeneca AB. 2012. Fachinformation Caprelsa® 100 mg/300 mg Filmtabletten (Vandetanib). Stand: Februar 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [5] AstraZeneca AB. 2013. Fachinformation Iressa® 250 mg (Gefitinib). Stand: Juni 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [6] AstraZeneca GmbH. 2013. Vandetanib (Caprelsa®). Modul 4 A - Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Stand: 07.03.2013). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-243/2013-03-07_Modul4A_Vandetanib.pdf [Aufgerufen am 05.09.2013].
- [7] AstraZeneca GmbH Deutschland. 2012. Vandetanib (Caprelsa®). Modul 4 A - Medulläres Schilddrüsenkarzinom (Stand: 14.03.2012). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-116/2012-03-14_Modul4A_Vandetanib.pdf [Aufgerufen am 05.09.2013].
- [8] Bergman, B., Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., et al. 1994. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*, 30A(5), 635-42.
- [9] Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., et al. 2013. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*, 3(4).
- [10] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2007. Clinical Trial Protocol: LUX Lung 2; A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. Document Number: U07-3163. (Data on file) 11.05.2007.
- [11] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2009a. Trial Statistical Analysis Plan: LUX Lung 2; A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. Document Number: T09-3015-01. (Data on file) 23.11.2009.
- [12] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2009b. Clinical Trial Protocol: LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR activating mutation. Document Number: U09-1380-01. (Data on file) 14.05.2009.

- [13] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2010a. Clinical Trial Protocol Amendment 4: LUX Lung 2; A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. Document Number: U07-3163-AM4. (Data on file) 12.05.2010.
- [14] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2010b. Clinical Trial Protocol: LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U10-3034-01. (Data on file) 22.01.2010.
- [15] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2011. Clinical Trial Report (Interim Report 2): LUX Lung 2; A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. Document Number: U11-3644-01. (Data on file) 06.12.2011.
- [16] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2012a. Clinical Trial Protocol Amendment 3: LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR activating mutation Document Number: U09-1380-01-AM3. (Data on file) 01.08.2012.
- [17] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2012b. EQ-5D Tabellen: LUX-Lung 3. (Data on file) 03.04.2012.
- [18] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2012c. Clinical Trial Protocol Amendment 5: LUX Lung 2; A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. Document Number: U07-3163-AM5. (Data on file) 17.08.2012.
- [19] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2012d. Trial Statistical Analysis Plan - Revision 1: LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR activating mutation. Document Number: T11-1048-02. (Data on file) 23.01.2012.
- [20] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2012e. Trial Statistical Analysis Plan - Revision 1: LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: T12-1008-02. (Data on file) 05.12.2012.
- [21] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. EQ-5D Tabellen: LUX-Lung 6. (Data on file) 29.01.2013.
- [22] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Health Economic Report: LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. (Data on file) 04.07.2013.
- [23] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013c. Weitere Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie. (Data on file) 17.09. und 18.09.2013.
- [24] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013d. Health Economic Report: LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR activating mutation. (Data on file) 24.01.2013.

- [25] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013e. Response to Day 120 List of Questions – Attachments with Data and Analyses Related to Trial 1200.32 (LUX-Lung 3). (Data on file) 14.03.2013.
- [26] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013f. Fachinformation Giotrif® 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: 24.09.2013.
- [27] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013g. Clinical Trial Report (Primary analysis; Revision 1): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U12-1199-02. (Data on file) Date of Revision: 18.02.2013.
- [28] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013h. Clinical Trial Report (Primary Analysis): LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U13-1625-01. (Data on file) 24.04.2013.
- [29] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013i. Update Overall Survival 21. Januar 2013 (Interims Analysis): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. (Data on file) 24.01.2013.
- [30] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013j. Studien zur Behandlung von NSCLC mittels Gemcitabin in China. (Data on file) 05.09.2013.
- [31] Braun, D. P., Gupta, D. & Staren, E. D. 2011. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BioMed Central Cancer*, 11,353.
- [32] Brazier, J., Jones, N. & Kind, P. 1993. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res*, 2(3), 169-80.
- [33] Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnern, H. W., et al. 2012. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*, 77(1), 224-31.
- [34] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2012. Ipilimumab (Yervoy®). Modul 4 A - Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben (Stand: 30.01. 2012). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-105/2012-01-30_Modul4A_Ipilimumab.pdf [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [35] Broglio, K. R. & Berry, D. A. 2009. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst*, 101(23), 1642-9.
- [36] Bundesministerium der Justiz. 1988. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung, Stand: 07.08.2013. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [37] Bundesministerium der Justiz. 2010. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), Stand: 28.12.2010. Verfügbar: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [38] Campos, M. P., Hassan, B. J., Riechelmann, R., et al. 2011. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol*, 22(6), 1273-9.
- [39] Cella, D., Herbst, R. S., Lynch, T. J., et al. 2005. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 23(13), 2946-54.

- [40] ClinicalTrials.gov. 2007. Iressa 2nd Line Phase III Study in Japan [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00252707> Zuletzt geändert am: 14.12.2007. [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [41] ClinicalTrials.gov. 2011a. A Study to Evaluate the Efficacy of Bevacizumab in Combination With Tarceva for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00130728> Zuletzt geändert am: 26.09.2011. [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [42] ClinicalTrials.gov. 2011b. Iressa Versus Docetaxel (Taxotere) [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00076388> Zuletzt geändert am: 12.05.2011. [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [43] ClinicalTrials.gov. 2012. SELINE: Second-Line Iressa Phase IV Study in NSCLC Patients [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00608868> Zuletzt geändert am: 29.08.2012. [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [44] ClinicalTrials.gov. 2013a. BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) [Online]. Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01121393?term=NCT01121393&rank=1> Zuletzt geändert am: 04.09.2013. [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [45] ClinicalTrials.gov. 2013b. BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation [Online]. Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00949650?term=NCT00949650&rank=1> Zuletzt geändert am: 09.01.2013. [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [46] ClinicalTrials.gov. 2013c. LUX-Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 "Afatinib" in NSCLC With EGFR Activating Mutations [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00525148> Zuletzt geändert am: 04.04.2013. [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [47] Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., et al. 2011. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol*, 29(1), 89-96.
- [48] Currow, D. C., Smith, J., Davidson, P. M., et al. 2010. Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study. *J Pain Symptom Manage*, 39(4), 680-90.
- [49] de Boer, A. G., van Lanschot, J. J., Stalmeier, P. F., et al. 2004. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Qual Life Res*, 13(2), 311-20.
- [50] de Marinis, F., Pereira, J. R., Fossella, F., et al. 2008. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 3(1), 30-6.
- [51] Degner, L. F. & Sloan, J. A. 1995. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 10(6), 423-31.
- [52] Des Jarlais, D. C., Lyles, C., Crepaz, N., et al. 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*, 94(3), 361-6.
- [53] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. 2010. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel - Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November

2010. Verfügbar: <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3003/DGHO.pdf> [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [54] Deutsches Krebsforschungszentrum. 2012. Chemotherapie-Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der Chemotherapie [Online]. Adresse: <http://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie-nebenwirkungen.php> Zuletzt geändert am: 11.12.2012. [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [55] Devlen, J., Maguire, P., Phillips, P., et al. 1987a. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. II: Prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 295(6604), 955-7.
- [56] Devlen, J., Maguire, P., Phillips, P., et al. 1987b. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. I: Retrospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 295(6604), 953-4.
- [57] Doebele, R. C., Oton, A. B., Peled, N., et al. 2010. New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 69(1), 1-12.
- [58] Douillard, J. Y., Shepherd, F. A., Hirsh, V., et al. 2010. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol*, 28(5), 744-52.
- [59] Efficace, F., Therasse, P., Piccart, M. J., et al. 2004. Health-related quality of life parameters as prognostic factors in a nonmetastatic breast cancer population: an international multicenter study. *J Clin Oncol*, 22(16), 3381-8.
- [60] Efficace, F., Bottomley, A., Smit, E. F., et al. 2006. Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Ann Oncol*, 17(11), 1698-704.
- [61] Ehninger, G. & Wörmann, B. 2012. Frühe Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Evidenz und Erfahrung – nicht nur Dominanz der Technokratie! Verfügbar: <http://www.dgho.de/informationen/rundschreiben/rs%200112.pdf> [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [62] Eisai GmbH. 2011. Eribulin (Halaven®). Modul 4 A - Eine Halaven-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten (Stand: 27.10.2011). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-47/2011-10-27_Modul4A_Eribulin.pdf [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [63] Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., et al. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45(2), 228-47.
- [64] Eli Lilly Nederland B.V. 2012. Fachinformation Alimta® (Pemetrexed). Stand: November 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [65] European Medicines Agency. 1996. ICH Topic E 3 Structure and Content of Clinical Study Reports. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [66] European Medicines Agency. 2005. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Verfügbar:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [67] European Medicines Agency. 2008. Appendix 1 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man; Methodological Considerations for Using Progression-free Survival (PFS) as Primary Endpoint in Confirmatory Trials for Registration. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500017749.pdf [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [68] European Medicines Agency. 2012. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [69] European Medicines Agency. 2013. Summary of opinion (initial authorisation): Giotrif. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002280/smops/Positive/human_smop_000570.jsp&mid=WC0b01ac058001d127#qanda [Aufgerufen am 24.09.2013].
- [70] Fang, F. M., Liu, Y. T., Tang, Y., et al. 2004. Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer*, 100(2), 425-32.
- [71] Federal Drug Administration. 2007. Guidance for industry – Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071590.pdf> [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [72] Federal Drug Administration. 2011. Guidance for industry-Clinical trial endpoints for the approval of non-small cell lung cancer drugs and biologics (Draft Guidance). Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM259421.pdf> [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [73] French, C. L., Irwin, R. S., Curley, F. J., et al. 1998. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med*, 158(15), 1657-61.
- [74] Fukuoka, M., Wu, Y. L., Thongprasert, S., et al. 2011. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 29(21), 2866-74.
- [75] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013a. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 25. Juli 2013. Verfügbar: http://www.kbv.de/media/sp/2013_07_25_Beschluss_vom_2013_04_18_VerfO_Vollt_ext.pdf [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [76] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013b. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-060. Afatinib zur Behandlung des EGFR-Mutation-positiven NSCLC (Data on file) 11.03.2013.
- [77] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013c. Beratungsanforderung 2012-B-060. Afatinib zur Behandlung des EGFR-Mutation-positiven NSCLC, Abweichung des Anwendungsgebietes der Positive Opinion von dem der Beratungsanforderung: Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Data on file) 27.08.2013.
- [78] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2e1-164.

- [79] Griesinger, F., Eberhard, W., Früh, M., et al. 2012. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: Oktober 2012. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [80] Groenvold, M., Klee, M. C., Sprangers, M. A., et al. 1997. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*, 50(4), 441-50.
- [81] Grond, S., Zech, D., Diefenbach, C., et al. 1996. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*, 64(1), 107-14.
- [82] Gutstein, H. B. 2001. The biologic basis of fatigue. *Cancer*, 92(6 Suppl), 1678-83.
- [83] Han, J. Y., Park, K., Kim, S. W., et al. 2012. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 30(10), 1122-8.
- [84] Haneda, H., Sasaki, H., Lindeman, N., et al. 2006. A correlation between EGFR gene mutation status and bronchioloalveolar carcinoma features in Japanese patients with adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 36(2), 69-75.
- [85] Hanna, N., Shepherd, F. A., Fossella, F. V., et al. 2004. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 22(9), 1589-97.
- [86] Hanna, N. 2005. Advances in the treatment of second-line non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 50 Suppl 1S15-7.
- [87] Hemmings, R. 2011. Subgroup analyses – scene setting from the EU regulators perspective. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/11/WC500118093.pdf [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [88] Hensch, I., Bergman, B., Gustafsson, M., et al. 2007. The impact of symptoms, coping capacity, and social support on quality of life experience over time in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 34(4), 370-9.
- [89] Herbst, R. S., Ansari, R., Bustin, F., et al. 2011. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 377(9780), 1846-54.
- [90] Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., et al. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*, 91(3), 504-11.
- [91] Hexal AG. 2012. Fachinformation Gemcitabin Hexal® 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 18.09.2013].
- [92] Hirose, T., Horichi, N., Ohmori, T., et al. 2005. Patients preferences in chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Intern Med*, 44(2), 107-13.
- [93] Hjermstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K., et al. 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*, 13(5), 1249-54.
- [94] Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., et al. 2007. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*, 12 Suppl 14-10.
- [95] Hopwood, P. & Stephens, R. J. 1995. Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The

- Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer*, 71(3), 633-6.
- [96] Hotta, K., Kiura, K., Toyooka, S., et al. 2007. Clinical significance of epidermal growth factor receptor gene mutations on treatment outcome after first-line cytotoxic chemotherapy in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2(7), 632-7.
- [97] Hotta, K., Kiura, K., Takigawa, N., et al. 2008. Association of the benefit from gefitinib monotherapy with smoking status in Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 62(2), 236-41.
- [98] Hotta, K., Suzuki, E., Di Maio, M., et al. 2013. Progression-free survival and overall survival in phase III trials of molecular-targeted agents in advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 79(1), 20-6.
- [99] Inoue, A., Kobayashi, K., Usui, K., et al. 2009. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*, 27(9), 1394-400.
- [100] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2011a. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie Version 1.1. Stand: 21.11.2011. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Aufgerufen am 06.11.2013].
- [101] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2011b. Allgemeine Methoden Version 4.0. Stand: 23.09.2011. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [102] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Verfügbar: https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/anzw_bewertung/a13_13_addendum_zum_auftrag_a12_15_crizotinib.3641.html [Aufgerufen am 23.09.2013].
- [103] Irwin, R. S., French, C. T. & Fletcher, K. E. 2002. Quality of life in coughers. *Pulm Pharmacol Ther*, 15(3), 283-6.
- [104] Jänne, P. A. & Johnson, B. E. 2006. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clinical Cancer Research*, 12(14 Pt 2), 4416s-4420s.
- [105] Janssen-Cilag GmbH. 2011. Abirateronacetat (Zytiga®). Modul 4 A - Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist (Stand: 30.09.2011). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-20/2011-09-30_Modul4A_Abirateronacetat.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [106] Janssen-Cilag GmbH. 2012. Decitabin (Dacogen®). Modul 4 A - Akute Myeloische Leukämie (Stand: 31.10.2012). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-161/2012-10-31_Modul4A_Decitabin.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [107] Janssen-Cilag GmbH. 2013. Abirateronacetat (Zytiga®). Modul 4 A - Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (Stand: 14.01.2013). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-218/2013-01-14_Modul4A_Abirateronacetat.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].

- [108] Janssen-Cilag International NV. 2013. Fachinformation Zytiga[®] 250 mg Tabletten (Abitateronacetat). Stand: Januar 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [109] Johnson, J. R., Williams, G. & Pazdur, R. 2003. End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol*, 21(7), 1404-11.
- [110] Kim, E. S., Hirsh, V., Mok, T., et al. 2008. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *The Lancet*, 372(9652), 1809-18.
- [111] Kim, S. T., Uhm, J. E., Lee, J., et al. 2012. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy. *Lung Cancer*, 75(1), 82-8.
- [112] Krawczyk, P., Kowalski, D. M., Wojas-Krawczyk, K., et al. 2012. The qualification of docetaxel or erlotinib for second-line therapy should be based on clinical and molecular predictive factors. *Chemotherapy*, 58(1), 60-9.
- [113] Krech, R. L., Davis, J., Walsch, D., et al. 1992. Symptoms of lung cancer. *Palliative Medicine*, 6(4), 309-315.
- [114] Kwak, E. L., Bang, Y. J., Camidge, D. R., et al. 2010. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 363(18), 1693-703.
- [115] Lacouture, M. E., Schadendorf, D., Chu, C. Y., et al. 2013. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13(6), 721-8.
- [116] Larsson, M., Ljung, L. & Johansson, B. B. 2012. Health-related quality of life in advanced non-small cell lung cancer: correlates and comparisons to normative data. *Eur J Cancer Care* 21(5), 642-9.
- [117] Lee, C. T., Katz, J., Fearn, P. A., et al. 2002. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol*, 7(4), 135-40.
- [118] Lee, K. H., Lee, K. Y., Jeon, Y. J., et al. 2012. Gefitinib in Selected Patients with Pre-Treated Non-Small-Cell Lung Cancer: Results from a Phase IV, Multicenter, Non-Randomized Study (SELINe). *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 73(6), 303-11.
- [119] Li, D., Ambrogio, L., Shimamura, T., et al. 2008. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*, 27(34), 4702-11.
- [120] Lilly France S.A. 0000. Produktinformation Gemzar[®] (Gemcitabin) - China (Deutsche Übersetzung). Stand: unbekannt. Data on file
- [121] Liu, S., Wang, D., Chen, B., et al. 2011. The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer*, 73(2), 203-10.
- [122] Lutz, S., Norrell, R., Bertucio, C., et al. 2001. Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale in a community hospital. *J Palliat Med*, 4(2), 157-65.
- [123] Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., et al. 2010. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 362(25), 2380-8.
- [124] Maisey, N. R., Norman, A., Watson, M., et al. 2002. Baseline quality of life predicts survival in patients with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 38(10), 1351-7.
- [125] Markman, M. 2009. Progression-free survival versus overall survival as the primary end point in anticancer drug trials: increasingly relevant impact of therapy following progression. *Curr Oncol Rep*, 11(1), 1-2.

- [126] Maruyama, R., Nishiwaki, Y., Tamura, T., et al. 2008. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26(26), 4244-52.
- [127] McCannon, J. & Temel, J. 2012. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol*, 10(1), 1-9.
- [128] Mercadante, S., Armata, M. & Salvaggio, L. 1994. Pain characteristics of advanced lung cancer patients referred to a palliative care service. *Pain*, 59(1), 141-5.
- [129] Meyerowitz, B. E., Watkins, I. K. & Sparks, F. C. 1983. Quality of life for breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Nurs*, 83(2), 232-5.
- [130] Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M., et al. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47(1), 207-14.
- [131] Mitsudomi, T., Kosaka, T., Endoh, H., et al. 2005. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol*, 23(11), 2513-20.
- [132] Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., et al. 2010. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 11(2), 121-8.
- [133] Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., et al. 2010. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340,c869.
- [134] Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., et al. 2009. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361(10), 947-57.
- [135] Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Juhnke, C., et al. 2013. Patientenpräferenzen in der medikamentösen Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms: Ein Discrete-Choice Experiment. (Data on file) 30.09.2013. Publikation für 2014 geplant.
- [136] Nanjing Pharmaceutical Factory Co., L. 0000. Produktinformation Cisplatin - China (Deutsche Übersetzung). Stand: unbekannt. Data on file
- [137] National Cancer Institute. Publikationsdatum: 09.08.2006. Common terminology criteria for adverse events, Version 3.0 (CTCAE). Verfügbar: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [138] Ng, R., Loreto, M., Lee, R., et al. 2008. Brief report: retrospective review of efficacy of erlotinib or gefitinib compared to docetaxel as subsequent line therapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer*, 61(2), 262-5.
- [139] Okamoto, I., Mitsudomi, T., Nakagawa, K., et al. 2010. The emerging role of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors in first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer positive for EGFR mutations. *Ther Adv Med Oncol*, 2(5), 301-7.
- [140] Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., et al. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16(1), 139-44.
- [141] Osoba, D., Hsu, M. A., Copley-Merriman, C., et al. 2006. Stated preferences of patients with cancer for health-related quality-of-life (HRQOL) domains during treatment. *Quality of Life Research*, 15(2), 273-83.

- [142] Ou, S. H. 2012. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*, 83(3), 407-21.
- [143] Padilla, G. V. & Grant, M. M. 1985. Quality of life as a cancer nursing outcome variable. *ANS Adv Nurs Sci*, 8(1), 45-60.
- [144] Pao, W. & Chmielecki, J. 2010. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 10(11), 760-74.
- [145] Park, J. O., Kim, S. W., Ahn, J. S., et al. 2007. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 25(33), 5233-9.
- [146] Pazdur, R. 2008. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*, 13 Suppl 219-21.
- [147] Peppercorn, J. M., Smith, T. J., Helft, P. R., et al. 2011. American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*, 29(6), 755-60.
- [148] Peters, S., Adjei, A. A., Gridelli, C., et al. 2012. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7vii56-64.
- [149] Petrelli, F. & Barni, S. 2012. Is overall survival still the primary endpoint in maintenance non-small cell lung cancer studies? An analysis of phase III randomised trials. *Translational Lung Cancer Research*, 2(1), 6-13.
- [150] Pfizer Limited. 2012. Fachinformation Inlyta[®] 1/5 mg Filmtabletten (Axitinib). Stand: September 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [151] Pfizer Limited. 2013. Fachinformation Xalkori[®] 200/250 mg Hartkapseln (Crizotinib). Stand: April 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [152] Pfizer Pharma GmbH. 2012a. Crizotinib (Xalkori[®]). Modul 4 A - Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen (Stand: 07.11.2012). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-167/2012-11-07_Modul4A_Crizotinib.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [153] Pfizer Pharma GmbH. 2012b. Axitinib (Inlyta[®]). Modul 4 A - Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms [renal cell carcinoma, RCC] bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin (Stand: 27.09.2012). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-156/2012_09_27_Modul4A_Axitinib.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [154] Plunkett, T. A., Chrystal, K. F. & Harper, P. G. 2003. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 5(1), 28-32.
- [155] Portenoy, R. K. 2000. Cancer-related fatigue: An immense problem. *Oncologist*, 5(5), 350-2.
- [156] Potter, J. & Higginson, I. J. 2004. Pain experienced by lung cancer patients: a review of prevalence, causes and pathophysiology. *Lung Cancer*, 43(3), 247-57.
- [157] Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*, 33(5), 337-43.
- [158] Redaktion Journal Onkologie. 2013. Therapiewahl beim fortgeschrittenen NSCLC entscheidend für Lebensqualität in der progressionsfreien Zeit [Online]. Adresse: <http://www.journalonko.de/newsview.php?id=6495> Zuletzt geändert am: 08.05.2013. [Aufgerufen am 09.09.2013].

- [159] Rhodes, V. A., Watson, P. M. & Hanson, B. M. 1988. Patients' descriptions of the influence of tiredness and weakness on self-care abilities. *Cancer Nurs*, 11(3), 186-94.
- [160] Roche Pharma AG. 2012. Vemurafenib (Zelboraf®). Modul 4 A - Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stand: 17.02.2012). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-112/2012-02-17_Modul4A_Vemurafenib.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [161] Roche Pharma AG. 2013. Pertuzumab (Perjeta®). Modul 4 A - Brustkrebs (Stand: 04.03.2013). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-256/2013-03-04_Modul4A_Pertuzumab.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [162] Roche Registration Limited. 2013a. Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten (Vemurafenib). Stand: Juni 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [163] Roche Registration Limited. 2013b. Fachinformation Perjeta® 420 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pertuzumab). Stand: Juni 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [164] Roche Registration Limited. 2013c. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib). Stand: Juni 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [165] Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., et al. 2009. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 361(10), 958-67.
- [166] Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., et al. 2012. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13(3), 239-46.
- [167] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2013. Aflibercept (Zaltrap®). Modul 4 A - Metastasiertes Kolorektalkarzinom (Stand: 01.03.2013). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-234/2013-03-01_Modul4_Aflibercept.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [168] Sanofi Aventis. 2011. Cabazitaxel (Jevtana®). Modul 4 A - mHR Prostatakarzinom (Stand: 22.09.2011). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-31/2011-09-16_Modul4_Cabazitaxel.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [169] Scagliotti, G. V., Parikh, P., von Pawel, J., et al. 2008. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26(21), 3543-51.
- [170] Schuette, W., Tesch, H., Buttner, H., et al. 2012. Second-line treatment of stage III/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: evaluation of performance status and health-related quality of life. *BMC Cancer*, 12,14.
- [171] Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., et al. 2010. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BioMed Central Medicine*, 818.
- [172] Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., et al. 2013. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*, 31(27), 3327-3334.
- [173] Shepherd, F. A., Dancey, J., Ramlau, R., et al. 2000. 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*, 18(10), 2095-103.
- [174] Shepherd, F. A., Rodrigues Pereira, J., Ciuleanu, T., et al. 2005. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 353(2), 123-32.
- [175] Shigematsu, H. & Gazdar, A. F. 2006. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*, 118(2), 257-62.
- [176] Silvestri, G., Pritchard, R. & Welch, H. G. 1998. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *BMJ*, 317(7161), 771-5.
- [177] Smith, E. L., Hann, D. M., Ahles, T. A., et al. 2001. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 21(4), 323-9.
- [178] Solca, F., Dahl, G., Zoephel, A., et al. 2012. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*, 343(2), 342-50.
- [179] Soria, J. C., Massard, C. & Le Chevalier, T. 2010. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? *Ann Oncol*, 21(12), 2324-32.
- [180] Spicer, J. F. & Rudman, S. M. 2010. EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): the emerging role of the dual irreversible EGFR/HER2 inhibitor BIBW 2992. *Target Oncol*, 5(4), 245-55.
- [181] Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., et al. 2007. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 149S-160S.
- [182] Stone, P., Richardson, A., Ream, E., et al. 2000. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Ann Oncol*, 11(8), 971-5.
- [183] Sun, J. M., Lee, K. H., Kim, S. W., et al. 2012. Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial. *Cancer*, 118(24), 6234-42.
- [184] Sutani, A., Nagai, Y., Udagawa, K., et al. 2006. Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br J Cancer*, 95(11), 1483-9.
- [185] Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. 2012. Brentuximabvedotin (Adcetris®). Modul 4 B - Rezidiertes oder refraktäres systemisch anaplastisches großzelliges Lymphom (Stand: 31.10.2012). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-181/2012-10-31_Modul4B_Brentuximabvedotin.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [186] Takeda Vertrieb Pharma GmbH & Co. KG. 2012. Brentuximabvedotin (Adcetris®). Modul 4 A - Rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom (Stand: 31.10.2012). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-180/2012-10-31_Modul4A_Brentuximabvedotin.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [187] Tanaka, K., Akechi, T., Okuyama, T., et al. 2002. Prevalence and screening of dyspnea interfering with daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 23(6), 484-9.

- [188] Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., et al. 2011. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*, 9,106.
- [189] Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., et al. 2000. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 92(3), 205-16.
- [190] Thongprasert, S., Duffield, E., Saijo, N., et al. 2011. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol*, 6(11), 1872-80.
- [191] Velikova, G., Coens, C., Efficace, F., et al. 2012. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *Eur J Cancer*, 10(1), 141-149.
- [192] Vincent, M. D. 2009. Optimizing the management of advanced non-small-cell lung cancer: a personal view. *Curr Oncol*, 16(4), 9-21.
- [193] Wakelee, H. A., Bernardo, P., Johnson, D. H., et al. 2006. Changes in the natural history of nonsmall cell lung cancer (NSCLC)--comparison of outcomes and characteristics in patients with advanced NSCLC entered in Eastern Cooperative Oncology Group trials before and after 1990. *Cancer*, 106(10), 2208-17.
- [194] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2012a. Iressa 2nd Line Phase III Study in Japan [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00252707> Zuletzt geändert am: 17.10.2012. [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [195] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2012b. Iressa Versus Docetaxel (Taxotere) [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00076388> Zuletzt geändert am: 17.10.2012. [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [196] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2012c. SELINE: Second-Line Iressa Phase IV Study in NSCLC Patients [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00608868> Zuletzt geändert am: 17.10.2012. [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [197] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2012d. LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR activating mutation - LUX-Lung 3 [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-005615-18-IE> Zuletzt geändert am: 19.03.2012. [Aufgerufen am 25.09.2013].
- [198] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2012e. A Study to Evaluate the Efficacy of Bevacizumab in Combination With Tarceva for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00130728> Zuletzt geändert am: 09.09.2013. [Aufgerufen am 16.08.2013].
- [199] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2013a. LUX-Lung 6: A Randomized, Open-label, Phase III Study of BIBW 2992 Versus Chemotherapy as First-line Treatment for Patients With Stage IIIB or IV Adenocarcinoma of the Lung Harbouring an EGFR Activating Mutation [Online].

- Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01121393> Zuletzt geändert am: 01.07.2013. [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [200] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2013b. LUX-Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 "Afatinib" in NSCLC With EGFR Activating Mutations [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00525148> Zuletzt geändert am: 08.04.2013. [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [201] Wu, J. Y., Yu, C. J., Shih, J. Y., et al. 2010. Influence of first-line chemotherapy and EGFR mutations on second-line gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 67(3), 348-54.
- [202] Yang, J. C., Shih, J. Y., Su, W. C., et al. 2012. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13(5), 539-48.
- [203] Yang, J. C., Hirsh, V., Schuler, M., et al. 2013a. 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*, 31(27), 3342-3350.
- [204] Yang, J. C., Reguart, N., Barinoff, J., et al. 2013b. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13(6), 729-36.
- [205] Yarden, Y. & Pines, G. 2012. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat Rev Cancer*, 12(8), 553-63.
- [206] Yoshida, K., Yatabe, Y., Park, J., et al. 2010. Clinical outcomes of advanced non-small cell lung cancer patients screened for epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Cancer Res Clin Oncol*, 136(4), 527-35.
- [207] Zhang, X., Lu, J., Xu, J., et al. 2013. Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis. *Respirology*, 18(1), 131-9.
- [208] Zimmer, L., Livingstone, E., Rüffer, J., et al. 2012. Nebenwirkungsmanagement von Afatinib - How to Address the Side Effects of Afatinib. *TumorDiagnostik & Therapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	plazebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Für die Bewertung des Zusatznutzens der mit einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten wurde ein deskriptiver Vergleich von Afatinib mit der Vergleichstherapie Erlotinib bzw. Gefitinib durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.3). Für die Literaturrecherchen zu den Vergleichstherapien wurden folgende Suchstrategien durchgeführt:

Suchstrategien für die ZVT Erlotinib

Die Literaturrecherche nach Publikationen mit Erlotinib wurde unter der Fragestellung durchgeführt, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-136, Tabelle 4-137 und Tabelle 4-138 dargestellt. Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

Tabelle 4-136: Ovid: Suchstrategie EMBASE für die ZVT Erlotinib

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.08.2013
Zeitsegment	1947 bis 2013/Woche 34
Suchfilter	keine

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or nsclc*.mp.	57761
2	non small cell lung cancer*.mp.	38452
3	non small cell lung carcinom*.mp.	4122
4	1 or 2 or 3	61576
5	(erlotinib or Tarceva or OSI 744 or OSI744).mp.	14727
6	183321-74-6.rn.	12522
7	5 or 6	14727
8	exp Receptor, Epidermal Growth Factor/ or EGFR*.mp.	60461
9	epidermal growth factor receptor*.mp.	68908
10	8 or 9	85136
11	4 and 7 and 10	4466

Tabelle 4-137: Ovid: Suchstrategie MEDLINE für die ZVT Erlotinib

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.08.2013

Zeitsegment 1946 bis 2013/August Woche 2
Suchfilter keine

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or nslc*.mp.	30324
2	non small cell lung cancer*.mp.	23375
3	non small cell lung carcinom*.mp.	2739
4	1 or 2 or 3	33745
5	(erlotinib or Tarceva or OSI 744 or OSI744).mp.	2862
6	183321-74-6.rn.	0
7	5 or 6	2862
8	exp Receptor, Epidermal Growth Factor/ or EGFR*.mp.	34078
9	epidermal growth factor receptor*.mp.	21259
10	8 or 9	38887
11	4 and 7 and 10	1159

Tabelle 4-138: Ovid: Suchstrategie Cochrane für die ZVT Erlotinib

Datenbankname EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews
EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects
EBM Reviews - Health Technology Assessment
EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 03.09.2013

Zeitsegment EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials:
Juli 2013
EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews:
2005-Juli 2013
EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects:
3. Quartal 2013
EBM Reviews - Health Technology Assessment:
3. Quartal 2013
EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database:
3. Quartal 2013

Suchfilter keine

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or nslc*.mp.	3148
2	non small cell lung cancer*.mp.	3439
3	non small cell lung carcinom*.mp.	135
4	1 or 2 or 3	4003
5	(erlotinib or Tarceva or OSI 744 or OSI744).mp.	232
6	183321-74-6.rn.	0
7	5 or 6	232
8	exp Receptor, Epidermal Growth Factor/ or EGFR*.mp.	734
9	epidermal growth factor receptor*.mp.	564
10	8 or 9	987
11	4 and 7 and 10	98

Suchstrategien für die ZVT Gefitinib

Die Literaturrecherche nach Publikationen mit Gefitinib wurde unter der Fragestellung durchgeführt, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-139, Tabelle 4-140 und Tabelle 4-141 dargestellt. Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

Tabelle 4-139: Ovid: Suchstrategie EMBASE für die ZVT Gefitinib

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.08.2013
Zeitsegment	1947 bis 2013/Woche 34
Suchfilter	keine

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or nslc*.mp.	57761
2	non small cell lung cancer*.mp.	38452
3	non small cell lung carcinom*.mp.	4122
4	1 or 2 or 3	61576
5	(Gefitinib or Iressa or Irressat or ZD 1839 or ZD1839).mp.	15054
6	184475-35-2.rn.	13554

7	5 or 6	15054
8	exp Receptor, Epidermal Growth Factor/ or EGFR*.mp.	60461
9	epidermal growth factor receptor*.mp.	68908
10	8 or 9	85136
11	4 and 7 and 10	4725

Tabelle 4-140: Ovid: Suchstrategie MEDLINE für die ZVT Gefitinib

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	25.08.2013
Zeitsegment	1946 bis 2013/August Woche 2
Suchfilter	keine

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or nslc*.mp.	30324
2	non small cell lung cancer*.mp.	23375
3	non small cell lung carcinom*.mp.	2739
4	1 or 2 or 3	33745
5	(Gefitinib or Iressa or Irressat or ZD 1839 or ZD1839).mp.	3788
6	184475-35-2.rn..	2746
7	5 or 6	3788
8	exp Receptor, Epidermal Growth Factor/ or EGFR*.mp.	34078
9	epidermal growth factor receptor*.mp.	21259
10	8 or 9	38887
11	4 and 7 and 10	1498

Tabelle 4-141: Ovid: Suchstrategie Cochrane für die ZVT Gefitinib

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects EBM Reviews - Health Technology Assessment EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database
Suchoberfläche	Ovid

Datum der Suche 03.09.2013

Zeitsegment EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials:
Juli 2013
EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews:
2005- Juli 2013
EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects:
3. Quartal 2013
EBM Reviews - Health Technology Assessment:
3. Quartal 2013
EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database:
3. Quartal 2013

Suchfilter keine

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or nslc*.mp.	3148
2	non small cell lung cancer*.mp.	3439
3	non small cell lung carcinom*.mp.	135
4	1 or 2 or 3	4003
5	(Gefitinib or Iressa or Irressat or ZD 1839 or ZD1839).mp.	227
6	183321-74-6.rn.	0
7	5 or 6	227
8	exp Receptor, Epidermal Growth Factor/ or EGFR*.mp.	734
9	epidermal growth factor receptor*.mp.	564
10	8 or 9	987
11	4 and 7 and 10	83

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Die Suche in Studienregistern erfolgte in den Registern *clinicaltrials.gov* und dem ICTRP Search Portal der WHO. Eine Suche in *clinicalstudyresults.org* war aus technischen Gründen seitens des Webseitenbetreibers nicht möglich. Die Suche erfolgte nach Studien für das zu bewertende Arzneimittel Afatinib sowie für die beiden Vergleichstherapien Erlotinib und Gefitinib.

Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib

Die Suche nach registrierten Studien mit Afatinib erfolgte anhand spezifischer Stichwörter für die noch nicht vorbehandelten sowie für die mit einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.3.1.1.3).

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	21.08.2013
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma [Condition] AND Afatinib OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR Tovok OR Tomtovok [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	19

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	21.08.2013
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma [Condition] AND Afatinib OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR Tovok OR Tomtovok [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	23

Suche nach der Vergleichstherapie Erlotinib

Die Suche nach registrierten Studien für die Vergleichstherapie Erlotinib erfolgte anhand spezifischer Stichwörter für mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.3).

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	22.08.2013
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma [Condition] AND Erlotinib OR Tarceva OR OSI 744 OR OSI744 [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	262

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	22.08.2013
Suchstrategie	non small cell lung cancer [Condition] AND Erlotinib OR Tarceva OR OSI 744 OR OSI744 [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	40

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	22.08.2013
Suchstrategie	non small cell lung carcinoma [Condition] AND Erlotinib OR Tarceva OR OSI 744 OR OSI744 [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	250

Suche nach der Vergleichstherapie Gefitinib

Die Suche nach registrierten Studien für die Vergleichstherapie Gefitinib erfolgte anhand spezifischer Stichwörter für mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1.3).

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	22.08.2013
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma [Condition] AND Gefitinib OR Iressa OR Irressat OR ZD 1839 OR ZD1839 [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	108

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	22.08.2013
Suchstrategie	non small cell lung cancer [Condition] AND Gefitinib OR Iressa OR Irressat OR ZD 1839 OR ZD1839 [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	20

Studienregister	WHO ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	22.08.2013
Suchstrategie	non small cell lung carcinoma [Condition] AND Gefitinib OR Iressa OR Irressat OR ZD 1839 OR ZD1839 [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	88

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Für die Bewertung des Zusatznutzens der mit einer Chemotherapie vorbehandelten Patienten wurde eine bibliografische Literaturrecherche zu den beiden Vergleichstherapien Erlotinib und Gefitinib durchgeführt. Nachfolgend sind die gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen zu Erlotinib (siehe Tabelle 4-142) und Gefitinib (siehe Tabelle 4-143) gelistet. Dabei sind jeweils die in Tabelle 4-4 genannten Einschlussgründe (E1-E7) gelistet, die nicht erfüllt wurden.

Tabelle 4-142: Im Volltext ausgeschlossene Studien mit der Vergleichstherapie Erlotinib

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Irreversible and reversible EGFR inhibitors are directly compared in NSCLC. 2012. <i>Cancer Discovery</i> , 2(8), 664.*	E6: Kurze Zusammenfassung der Studie von Ramalingam, S. S., et al. 2012 (siehe unten)
Erlotinib monotherapy for the maintenance treatment of non-small cell lung cancer after previous platinum-containing therapy (Project record). 2013. <i>Health Technology Assessment Database</i> , (1).*	E6: Review
Anonymous 2011. Epidermal growth factor receptor mutations and tyrosine kinase inhibitor therapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Technology Evaluation Center Assessment Program Executive Summary</i> , 25(6), 1-5.*	E6: Zusammenfassung eines Technology Assessments
Ardavanis, A., et al. 2008. Erlotinib monotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: an effective approach with low toxicity. <i>Anticancer Research</i> , 28(4C), 2409-15.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Arrieta, O., et al. 2008. Wood-smoke exposure as a response and survival predictor in erlotinib-treated non-small cell lung cancer patients: an open label phase II study. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 3(8), 887-93.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Belani, C. P., et al. 2013. Phase 2 trial of erlotinib with or without PF-3512676 (CPG 7909, a Toll-like receptor 9 agonist) in patients with advanced recurrent EGFR-positive non-small cell lung cancer. <i>Cancer Biology & Therapy</i> , 14(7), 557-63.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Bezjak, A., et al. 2006. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 24(24), 3831-7.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Boldrini, L., et al. 2009. Epidermal growth factor receptor and K-RAS mutations in 411 lung adenocarcinoma: a population-based prospective study. <i>Oncology Reports</i> , 22(4), 683-91.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Brugger, W., et al. 2011. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 29(31), 4113-4120.	E2: Erlotinib als Erhaltungstherapie
Cadranel, J., et al. 2012. Impact of systematic EGFR and KRAS mutation evaluation on progression-free survival and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated by erlotinib in a French prospective cohort (ERMETIC project-Part 2). <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 7(10), 1490-1502.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Cappuzzo, F., et al. 2010. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. <i>The Lancet Oncology</i> , 11(6), 521-529.	E2: Erlotinib als Erhaltungstherapie
Cappuzzo, F., et al. 2010. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. <i>Lancet Oncology</i> , 11(6), 521-9.	E6: Duplikat der Publikation von Cappuzzo, F., et al. 2010 (siehe oben)
Castro, A. S., et al. 2013. Epidermal growth factor receptor mutation study for 5 years, in a population of patients with non-small cell lung cancer. <i>Revista Portuguesa de Pneumologia</i> , 19(1), 7-12.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Cedres, S., et al. 2009. Clinical surrogate markers of survival in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with second-third line erlotinib. <i>Lung Cancer</i> , 66(2), 257-61.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Chang, M. H., et al. 2011. Clinical impact of amphiregulin expression in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) wild-type nonsmall cell lung cancer treated with EGFR-tyrosine kinase inhibitors. <i>Cancer</i> , 117(1), 143-51.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Cho, S. H., et al. 2012. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors for non-adenocarcinoma NSCLC patients with EGFR mutation. <i>Cancer Chemotherapy & Pharmacology</i> , 70(2), 315-20.	E1: Keine Information zur Vorbehandlung E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Cho, S.-H., et al. 2012. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors for non-adenocarcinoma NSCLC patients with EGFR mutation. <i>Cancer Chemotherapy & Pharmacology</i> , 70(2), 315-20.	E6: Duplikat der Publikation von Cho, S.-H., et al. 2012 (siehe oben)
Chung, K. P., et al. 2012. Clinical outcomes in non-small cell lung cancers harboring different exon 19 deletions in EGFR. <i>Clinical Cancer Research</i> , 18(12), 3470-3477.	E1: Keine Information zur Vorbehandlung E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Ciuleanu, T., et al. 2012. Efficacy and safety of erlotinib versus	E1:

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): A randomised multicentre, open-label, phase 3 study. <i>The Lancet Oncology</i> , 13(3), 300-308.	Keine separaten Ergebnisse für die EGFR-positiven Patienten dargestellt
Ciuleanu, T., et al. 2012. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): A randomised multicentre, open-label, phase 3 study. <i>The Lancet Oncology</i> , 13(3), 300-308.	E6: Duplikat der Publikation von Ciuleanu, T., et al. 2012 (siehe oben)
Clark, G. M., et al. 2006. Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small-cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 7(6), 389-94.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Cohen, M. H., et al. 2010. Approval summary: erlotinib maintenance therapy of advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Oncologist</i> , 15(12), 1344-51.	E2: Erlotinib als Erhaltungstherapie
Coudert, B., et al. 2012. Survival benefit with erlotinib maintenance therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) according to response to first-line chemotherapy. <i>Annals of Oncology</i> , 23(2), 388-394.	E2: Erlotinib als Erhaltungstherapie
D'Orazio, A. I., et al. 2001. Small molecule inhibitors of the epidermal growth factor receptor in patients with non-small-cell lung cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 2(4), 258-260.	E6: Review
Emery, I. F., et al. 2009. Response to gefitinib and erlotinib in Non-small cell lung cancer: a retrospective study. <i>BMC Cancer</i> , 9333.	E1: Keine Informationen zur Chemotherapie-Vorbehandlung
Faehling, M., et al. 2010. Benefit of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer is related to smoking status, gender, skin rash and radiological response but not to histology and treatment line. <i>Oncology</i> , 78(3-4), 249-58.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Fan, W. C., et al. 2011. Different efficacies of erlotinib and gefitinib in Taiwanese patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter study. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 6(1), 148-155.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Felip, E., et al. 2012. A phase Ib, dose-finding study of erlotinib in combination with a fixed dose of pertuzumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 13(6), 432-441.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Felip, E., et al. 2008. A phase II pharmacodynamic study of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. <i>Clinical Cancer Research</i> , 14(12), 3867-74.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Fiala, O., et al. 2013. Second line treatment in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): comparison of efficacy of erlotinib and chemotherapy. <i>Neoplasma</i> , 60(2), 129-34.	E1: Keine Information zur Vorbehandlung

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Gridelli, C., et al. 2008. An international, multicenter, randomized phase III study of first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine versus first-line cisplatin/gemcitabine followed by second-line erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer: Treatment rationale and protocol dynamics of the TORCH trial. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 9(4), 235-238.	E4: Lediglich Beschreibung des Studiendesigns, keine Ergebnisse berichtet
Gridelli, C., et al. 2012. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 30(24), 3002-11.	E2: Mangelnde Vergleichbarkeit aufgrund Betrachtung des Zeitraums der Erst- (Cisplatin+Gemcitabin) und Zweitlinientherapie (Erlotinib).
Gridelli, C., et al. 2012. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 30(24), 3002-11.	E6: Duplikat der Publikation von Gridelli, C., et al. 2012 (siehe oben)
Gridelli, C., et al. 2007. A randomized phase II study of sorafenib/gemcitabine or sorafenib/erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients or patients with a performance status of 2: treatment rationale and protocol dynamics. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 8(6), 396-8.	E4: Lediglich Beschreibung des Studiendesigns, keine Ergebnisse berichtet
Gridelli, C., et al. 2011. Treatment, rationale, and study design of TALISMAN study: a randomized phase II open-label study of second-line erlotinib versus intermittent erlotinib dosing with docetaxel in the treatment of former-smoker men affected by recurrent squamous non-small-cell lung cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 12(1), 70-3.	E4: Lediglich Beschreibung des Studiendesigns, keine Ergebnisse berichtet
Guttman-Yassky, E., et al. 2010. Characterisation of the cutaneous pathology in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. <i>European Journal of Cancer</i> , 46(11), 2010-9.	E5: Präklinische Studie E4: Kein relevanter Endpunkt berichtet
Heigener, D. F., et al. 2011. Second-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Subgroup analyses from the TRUST study. <i>Lung Cancer</i> , 74(2), 274-279.	E1: Daten für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nicht separat dargestellt
Heon, S., et al. 2012. The impact of initial gefitinib or erlotinib versus chemotherapy on central nervous system progression in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. <i>Clinical Cancer Research</i> , 18(16), 4406-14.	E1: Behandlungsnaive Patienten
Herbst, R. S., et al. 2005. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 23(25), 5892-5899.	E1: Behandlungsnaive Patienten
Hightower, M., et al. 2003. Erlotinib (OSI-774, Tarceva), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in combination with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 4(6), 336-338.	E6: Review
Hong, J., et al. 2010. Pemetrexed versus Gefitinib versus Erlotinib in previously treated patients with non-small cell lung cancer. <i>Korean Journal of Internal Medicine</i> , 25(3), 294-300.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Jackman, D. M., et al. 2006. Exon 19 deletion mutations of	E1:

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. <i>Clinical Cancer Research</i> , 12(13), 3908-14.	Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Kaburagi, T., et al. 2013. Observational study on the efficacy and safety of erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. <i>Oncology Letters</i> , 5(2), 435-439.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Karampeazis, A., et al. 2013. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. <i>Cancer</i> , 119(15), 2754-64.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Kelly, K., et al. 2012. Randomized phase 2b study of pralatrexate versus erlotinib in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of prior platinum-based therapy. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 7(6), 1041-8.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Kim, S. T., et al. 2010. Comparison of gefitinib versus erlotinib in patients with nonsmall cell lung cancer who failed previous chemotherapy. <i>Cancer</i> , 116(12), 3025-3033.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Kobayashi, T., et al. 2012. A phase II trial of erlotinib in patients with EGFR wild-type advanced non-small-cell lung cancer. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> , 69(5), 1241-1246.	E1: Patienten mit EGFR-Wildtyp
Kowalski, D. M., et al. 2012. Erlotinib in salvage treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of an expanded access programme in Poland. <i>Wspolczesna Onkologia</i> , 16(2), 170-175.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Krawczyk, P., et al. 2012. The qualification of docetaxel or erlotinib for second-line therapy should be based on clinical and molecular predictive factors. <i>Chemotherapy</i> , 58(1), 60-9.	E6: Duplikat der Publikation von Krawczyk, P., et al. 2012 (siehe Tabelle 4-118)
Krawczyk, P., et al. 2013. Predictive and prognostic factors in second- and third-line erlotinib treatment in NSCLC patients with known status of the EGFR gene. <i>Oncology Reports</i> .	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten und EGFR-Mutation nicht separat dargestellt
Kubota, K., et al. 2008. Efficacy and safety of erlotinib monotherapy for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 3(12), 1439-45.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Lee, J. K., et al. 2012. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. <i>Cancer</i> , 118(14), 3579-3586.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Lee, Y. J., et al. 2010. Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with non-small-cell lung cancer. <i>Cancer</i> , 116(5), 1336-1343.	E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Lewis, G., et al. 2010. Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. <i>Journal of International Medical Research</i> , 38(1), 9-21.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Lind, J. S., et al. 2010. Dynamic contrast-enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small cell lung cancer: a new method of monitoring treatment? <i>European Radiology</i> , 20(12), 2890-8.	E1: Chemotherapie-naive Patienten
Lynch, T. J., et al. 2009. A randomized phase 2 study of erlotinib alone and in combination with bortezomib in previously treated advanced non-small cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 4(8), 1002-1009.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E3: Keine separaten Ergebnisse der Einzelarme
Lynch, T. J., et al. 2009. A randomized phase 2 study of erlotinib alone and in combination with bortezomib in previously treated advanced non-small cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 4(8), 1002-1009.	E6: Duplikat der Publikation von Lynch, T. J., et al. 2009 (siehe oben)
Martinez-Navarro, E. M., et al. 2011. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in a series of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients and response rate to EGFR-specific tyrosine kinase inhibitors (TKIs). <i>Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico</i> , 13(11), 812-8.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Masago, K., et al. 2012. Clinical significance of serum hepatocyte growth factor and epidermal growth factor gene somatic mutations in patients with non-squamous non-small cell lung cancer receiving gefitinib or erlotinib. <i>Medical Oncology</i> , 29(3), 1614-1621.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Mazzoni, F., et al. 2011. From clinical trials to clinical practice: predictors of response to erlotinib in advanced non-small cell lung cancer patients pretreated with chemotherapy. <i>Tumori</i> , 97(2), 160-5.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Mehic, B., et al. 2008. Our experiences with erlotinib in second and third line treatment patients with advanced stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. <i>Bosnian Journal of Basic Medical Sciences</i> , 8(4), 386-90.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Mekic-Abazovic, A., et al. 2012. Analysis of chemotherapy and molecular therapy efficiency in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. <i>Medicinski Arhiv</i> , 66(4), 262-4.	E1: Keine Information zur Vorbehandlung, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Milella, M., et al. 2012. EGFR molecular profiling in advanced NSCLC: A prospective phase II study in molecularly/clinically selected patients pretreated with chemotherapy. <i>Journal of</i>	E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib,

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
<i>Thoracic Oncology</i> , 7(4), 672-680.	Daten nicht separat dargestellt
Milton, D. T., et al. 2006. A Phase I/II study of weekly high-dose erlotinib in previously treated patients with nonsmall cell lung cancer. <i>Cancer</i> , 107(5), 1034-1041.	E2: Erlotinib-Dosierung nicht entsprechend der Empfehlung der Fachinformation verabreicht
Milton, D. T., et al. 2006. A phase I/II study of weekly high-dose erlotinib in previously treated patients with nonsmall cell lung cancer. <i>Cancer</i> , 107(5), 1034-41.	E6: Duplikat der Publikation von Milton, D. T., et al. 2006 (siehe oben)
Mok, T., et al. 2010. Efficacy and safety of erlotinib in 1242 East/South-East Asian patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 5(10), 1609-1615.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Murphy, M. & Stordal, B. 2011. Erlotinib or gefitinib for the treatment of relapsed platinum pretreated non-small cell lung cancer and ovarian cancer: a systematic review. <i>Drug Resistance Updates</i> , 14(3), 177-90.	E6: Systematischer Review
Murray, S., et al. 2012. Molecular predictors of response to tyrosine kinase inhibitors in patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>Journal of Experimental and Clinical Cancer Research</i> , 31(1).	E5: Präklinische Studie
Na, I. I., et al. 2012. CT findings in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. <i>Journal of Cancer Research & Therapeutics</i> , 8(2), 247-53.	E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Nagai, H., et al. 2011. Safety of erlotinib treatment in outpatients with previously treated non-small-cell lung cancer in Japan. <i>International Journal of Clinical Oncology</i> , 16(5), 560-7.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, Patienten zum Teil mit Gefitinib vorbehandelt
Natale, R. B., et al. 2011. Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non - small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 29(8), 1059-1066.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Natale, R. B., et al. 2011. Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non - small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 29(8), 1059-1066.	E6: Duplikat der Publikation von Natale, R. B., et al. 2011 (siehe oben)
Neal, J. W. 2010. The SATURN trial: the value of maintenance erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncol</i> , 6(12), 1827-32.	E2: Erlotinib als Erhaltungstherapie
Nishio, M., et al. 2011. Serum heparan sulfate concentration is correlated with the failure of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with lung adenocarcinoma. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 6(11), 1889-94.	E5: Präklinische Studie
Oxnard, G. R., et al. 2013. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring egfr exon 20 insertions. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 8(2), 179-184.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Paesmans, M. 2012. Prognostic and predictive factors for lung cancer. <i>Breathe</i> , 9(2), 113-122.	E6: Review
Pao, W., et al. 2004. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , 101(36), 13306-13311.	E5: Präklinische Studie
Paz-Ares, L., et al. 2010. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. <i>Journal of Cellular & Molecular Medicine</i> , 14(1-2), 51-69.	E5: Gepoolte Analyse
Perez-Soler, R. 2004. Phase II clinical trial data with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 6 Suppl 1S20-3.	E6: Review
Perez-Soler, R., et al. 2004. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 22(16), 3238-47.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Perng, R. P., et al. 2008. High efficacy of erlotinib in Taiwanese NSCLC patients in an expanded access program study previously treated with chemotherapy. <i>Lung Cancer</i> , 62(1), 78-84.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Perol, M., et al. 2012. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 30(28), 3516-24.	E2: Erlotinib als Erhaltungstherapie
Platania, M., et al. 2011. Clinical retrospective analysis of erlotinib in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Targeted Oncology</i> , 6(3), 181-186.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Putora, P. M., et al. 2012. Targeted therapy in non-small cell lung cancer. <i>Breathe</i> , 8(3), 207-215.	E6: Review
Qi, W. X., et al. 2013. Overall Survival Benefits for Combining Targeted Therapy as Second-Line Treatment for Advanced Non-Small-Cell-Lung Cancer: A Meta-Analysis of Published Data. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> , 8(2).	E5: Meta-Analyse
Ramalingam, S. S., et al. 2012. Randomized phase II study of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-human epidermal growth factor receptor inhibitor, versus erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 30(27), 3337-3344.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Reck, M., et al. 2010. Erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: efficacy and safety findings of the global phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment study. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International</i>	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
<i>Association for the Study of Lung Cancer</i> , 5(10), 1616-22.	bekannt
Ricciardi, S., et al. 2011. Efficacy and safety of erlotinib in the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. <i>Lung Cancer: Targets and Therapy</i> , 21-9.	E6: Review
Rossi, D., et al. 2010. Activity and safety of erlotinib as second- And third-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: A phase II trial. <i>Targeted Oncology</i> , 5(4), 231-235.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Salazar, F., et al. 2011. First-line therapy and methylation status of CHFR in serum influence outcome to chemotherapy versus EGFR tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy in stage IV non-small-cell lung cancer patients. <i>Lung Cancer</i> , 72(1), 84-91.	E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt.
Salazar, F., et al. 2011. First-line therapy and methylation status of CHFR in serum influence outcome to chemotherapy versus EGFR tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy in stage IV non-small-cell lung cancer patients. <i>Lung Cancer</i> , 72(1), 84-91.	E6: Duplikat der Publikation von Salazar, F., et al. 2011 (siehe oben)
Scagliotti, G. V., et al. 2012. Rationale and design of MARQUEE: A phase III, randomized, double-blind study of tivantinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, nonsquamous, non-small-cell lung cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 13(5), 391-395.	E4: Lediglich Beschreibung des Studiendesigns, keine Ergebnisse berichtet
Schneider, C. P., et al. 2008. Epidermal growth factor receptor-related tumor markers and clinical outcomes with erlotinib in non-small cell lung cancer: an analysis of patients from german centers in the TRUST study. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 3(12), 1446-53.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Schneider, C. P., et al. 2008. Epidermal growth factor receptor-related tumor markers and clinical outcomes with erlotinib in non-small cell lung cancer: an analysis of patients from german centers in the TRUST study. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 3(12), 1446-53.	E6: Duplikat der Publikation von Schneider, C. P., et al. 2008 (siehe oben)
Shepherd, F. A., et al. 2005. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> , 353(2), 123-32.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, Ergebnisse entsprechend EGFR-Mutationsstatus nicht dargestellt
Spigel, D. R., et al. 2008. Final survival and safety results from a multicenter, open-label, phase 3b trial of erlotinib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. <i>Cancer</i> , 112(12), 2749-55.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Spigel, D. R., et al. 2008. Final survival and safety results from a multicenter, open-label, phase 3b trial of erlotinib in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. <i>Cancer</i> , 112(12), 2749-2755.	E6: Duplikat der Publikation von Spigel, D. R., et al. 2008 (siehe oben)

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Spigel, D. R., et al. 2011. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of sorafenib and erlotinib or erlotinib alone in previously treated advanced non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 29(18), 2582-9.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Takahashi, T., et al. 2010. Phase II study of erlotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Anticancer Research</i> , 30(2), 557-563.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Takahashi, T., et al. 2010. Phase II study of erlotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Anticancer Research</i> , 30(2), 557-63.	E6: Duplikat der Publikation von Takahashi, T., et al. 2010 (siehe oben)
Takeda, M., et al. 2012. Clinical impact of switching to a second EGFR-TKI after a severe AE related to a first EGFR-TKI in EGFR-mutated NSCLC. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> , 42(6), 528-33.	E1: Patienten mit TKI vorbehandelt
Tan, E. H., et al. 2010. A multicentre phase II gene expression profiling study of putative relationships between tumour biomarkers and clinical response with erlotinib in non-small-cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> , 21(2), 217-22.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Tanaka, K., et al. 2013. Cytokeratin 19 fragment predicts the efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 8(7), 892-8.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Tassinari, D., et al. 2009. Second-line treatments in non-small cell lung cancer. <i>Chest</i> , 135(6), 1596-1609.	E5: Systematischer Review und Meta-Analyse
Tsao, A. S., et al. 2012. Clinical outcomes and biomarker profiles of elderly pretreated NSCLC patients from the BATTLE trial. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 7(11), 1645-1652.	E4: Keine Ergebnisse für EGFR-positive Patienten berichtet
Tsao, M. S., et al. 2005. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. <i>The New England journal of medicine</i> , 353(2), 133-44.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Tsao, M. S., et al. 2005. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. <i>The New England journal of medicine</i> , 353(2), 133-44.	E6: Duplikat der Publikation von Tsao, M. S., et al. 2005 (siehe oben)
Tseng, J. S., et al. 2012. Retrospective study of erlotinib in patients with advanced squamous lung cancer. <i>Lung Cancer</i> , 77(1), 128-133.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Tsuji, K., et al. 2009. Response rate is associated with prolonged survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 4(8), 994-1001.	E5: Systematischer Review und Meta-Analyse
Uhm, J. E., et al. 2009. Erlotinib monotherapy for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: a multicenter trial by the Korean Cancer Study Group. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of</i>	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
<i>Lung Cancer</i> , 4(9), 1136-43.	bekannt
Uhm, J. E., et al. 2009. Erlotinib monotherapy for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: A multicenter trial by the Korean Cancer Study Group. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 4(9), 1136-1143.	E6: Duplikat der Publikation von Uhm, J. E., et al. 2009 (siehe oben)
Wang, Z. J., et al. 2011. Immediate versus delayed treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors after first-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Chinese Journal of Cancer Research</i> , 23(2), 112-117.	E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Wheatley-Price, P., et al. 2008. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 26(14), 2350-7.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten und EGFR-Mutation nicht separat dargestellt
Wolf, M. 2005. Erlotinib as second-line therapy for non-small cell lung cancer. A critical appraisal within current options. [German] Erlotinib in der second-line-therapie nichtkleinzelliger lungenkarzinome. Kritische betrachtung innerhalb bestehender optionen. <i>Onkologe</i> , 11(SUPPL. 1), S29-S35.	E6: Review
Won, Y. W., et al. 2011. Comparison of clinical outcome of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations. <i>Journal of Clinical Pathology</i> , 64(11), 947-52.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Wu, J. Y., et al. 2011. Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations. <i>Lung Cancer</i> , 72(2), 205-12.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Wu, J. Y., et al. 2011. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 17(11), 3812-21.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Wu, Y.-L., et al. 2012. Efficacy and safety of maintenance erlotinib in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer: a subanalysis of the phase III, randomized SATURN study. <i>Lung Cancer</i> , 77(2), 339-45.	E2: Erlotinib als Erhaltungstherapie
Wu, Y. L., et al. 2013. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): A randomised, double-blind trial. <i>The Lancet Oncology</i> , 14(8), 777-786.	E2: Erlotinib als Erhaltungstherapie
Xue, C., et al. 2012. National survey of the medical treatment status for non-small cell lung cancer (NSCLC) in China. <i>Lung Cancer</i> , 77(2), 371-5.	E5: Keine klinische Studie
Yoshida, T., et al. 2013. Comparison of adverse events and efficacy between gefitinib and erlotinib in patients with non-	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
small-cell lung cancer: a retrospective analysis. <i>Medical Oncology</i> , 30(1), 349.	vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Zhang, J., et al. 2012. Maintenance erlotinib improves clinical outcomes of unresectable advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> , 4(5), 849-858.	E5: Meta-Analyse
Zhou, S., et al. 2009. Clinical efficacy of erlotinib in patients previously treated for advanced non-small cell lung cancer. <i>Respirology</i> , 14(5), 709-715.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Zhu, C. Q., et al. 2008. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> , 26(26), 4268-4275.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Zhu, Y. J., et al. 2010. Efficacy and clinical/molecular predictors of erlotinib monotherapy for Chinese advanced non-small cell lung cancer. <i>Chinese Medical Journal</i> , 123(22), 3200-3205.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Zhu, Y.-J., et al. 2010. Efficacy and clinical/molecular predictors of erlotinib monotherapy for Chinese advanced non-small cell lung cancer. <i>Chinese Medical Journal</i> , 123(22), 3200-5.	E6: Duplikat der Publikation von Zhu, Y. J., et al. 2010 (siehe oben)
Zugazagoitia, J., et al. 2013. Erlotinib versus pemetrexed for pretreated non-squamous non-small cell lung cancer patients in clinical practice. <i>Oncology (Switzerland)</i> , 84(5), 255-264.	E1: Ergebnisse für Patienten im Stadium IIIB-IV und EGFR-mutationspositiven Tumoren nicht separat dargestellt
* Autor nicht identifizierbar	

Tabelle 4-143: Im Volltext ausgeschlossene Studien mit der Vergleichstherapie Gefitinib

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Gene-expression profile predicts NSCLC response to gefitinib therapy. 2005. <i>Signal</i> , 6(1), 25.*	E6: Note
Argiris, A., et al. 2006. Combined analysis of molecular and clinical predictors of gefitinib activity in advanced non-small cell lung cancer: epidermal growth factor receptor mutations do not tell the whole story. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 1(1), 52-60.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Asahina, H., et al. 2010. Phase II study of gefitinib readministration in patients with advanced non-small cell lung cancer and previous response to gefitinib. <i>Oncology</i> , 79(5-6), 423-9.	E1: Patienten mit Gefitinib und mindestens einer Chemotherapie vorbehandelt
Asami, K., et al. 2013. Continued treatment with gefitinib beyond progressive disease benefits patients with activating EGFR mutations. <i>Lung Cancer</i> , 79(3), 276-282.	E1: Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen
Azuma, K., et al. 2012. Association of the expression of mutant epidermal growth factor receptor protein as determined with mutation-specific antibodies in non-small cell lung cancer with progression-free survival after gefitinib treatment. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 7(1), 122-7.	E1: Keine Information zur Chemotherapie-Vorbehandlung
Bai, H., et al. 2009. Epidermal growth factor receptor mutations in plasma DNA samples predict tumor response in Chinese patients with stages IIIB to IV non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 27(16), 2653-9.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt Messung des EGFR-Status anhand von Plasmaproben
Baihao, H. 2011. Analysis of gefitinib on brain metastases in patients with non-small lung cancer. <i>Respirology</i> , 16132.	E6: Abstract
Belani, C. P. & Ramalingam, S. 2005. Implications of the Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer trial and the future of gefitinib. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 6(4), 203-4.	E6: Review
Bell, D. W., et al. 2005. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 23(31), 8081-92.	E1: Behandlungsnaive Patienten (INTACT), Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt (IDEAL)
Buckingham, L. E., et al. 2007. The prognostic value of chromosome 7 polysomy in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 2(5), 414-22.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Cappuzzo, F., et al. 2003. Gefitinib in pretreated non-small-cell lung cancer (NSCLC): analysis of efficacy and correlation with HER2 and epidermal growth factor receptor expression in locally advanced or metastatic NSCLC. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 21(14), 2658-63.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Cappuzzo, F., et al. 2005. Epidermal growth factor receptor	E1:

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> , 97(9), 643-655.	Keine Informationen zur Chemotherapie-Vorbehandlung
Cappuzzo, F., et al. 2005. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> , 97(9), 643-655.	E6: Duplikat der Publikation von Cappuzzo, F., et al. 2005 (siehe oben)
Cappuzzo, F., et al. 2007. Prospective study of gefitinib in epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridization-positive/phospho-Akt-positive or never smoker patients with advanced non-small-cell lung cancer: the ONCOBELL trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 25(16), 2248-55.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Cappuzzo, F., et al. 2004. Akt phosphorylation and gefitinib efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> , 96(15), 1133-41.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Cappuzzo, F., et al. 2005. HER3 genomic gain and sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer patients. <i>British Journal of Cancer</i> , 93(12), 1334-1340.	E1: Keine Informationen zur Chemotherapie-Vorbehandlung
Ceresoli, G. L., et al. 2004. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. <i>Annals of Oncology</i> , 15(7), 1042-7.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Chang, A., et al. 2006. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: Subset analysis from the ISEL study. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 1(8), 847-855.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Chang, J. W. C., et al. 2008. Increased epidermal growth factor receptor (EGFR) gene copy number is strongly associated with EGFR mutations and adenocarcinoma in non-small cell lung cancers: A chromogenic in situ hybridization study of 182 patients. <i>Lung Cancer</i> , 61(3), 328-339.	E1: Keine Informationen zur Vorbehandlung
Chen, Y. M., et al. 2011. A phase II randomized trial of gefitinib alone or with Tegafur/uracil treatment in patients with pulmonary adenocarcinoma who had failed previous chemotherapy. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 6(6), 1110-1116.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt.
Chen, Y.-M., et al. 2005. Gefitinib treatment is highly effective in non-small-cell lung cancer patients failing previous chemotherapy in Taiwan: a prospective phase II study. <i>Journal of Chemotherapy</i> , 17(6), 679-84.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Chou, T. Y., et al. 2005. Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 11(10), 3750-3757.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Cioffredi, L. A. & Jackman, D. M. 2009. A prospective perspective: The iTARGET trial and gefitinib therapy for	E1: Behandlungsnaive Patienten

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
NSCLC in patients with known mutations of the EGFR. <i>American Journal of Hematology/ Oncology</i> , 8(3).	
Cortes-Funes, H., et al. 2005. Epidermal growth factor receptor activating mutations in Spanish gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients. <i>Annals of Oncology</i> , 16(7), 1081-6.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Cufer, T., et al. 2006. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. <i>Anti-Cancer Drugs</i> , 17(4), 401-409.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
de Giglio, A. & Ito, C. 2004. Gefitinib (Iressa) in metastatic patients with non-small cell lung cancer: Preliminary experience in a Brazilian center. <i>Sao Paulo Medical Journal</i> , 122(3), 128-130.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt E5: Fallserie
DeGrendele, H. 2003. Epidermal growth factor receptor inhibitors, gefitinib and erlotinib (Tarceva, OSI-774), in the treatment of bronchioloalveolar carcinoma. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 5(2), 83-5.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt, Behandlungsnaive Patienten (INTACT 2), behandlungsnaive und mit Chemotherapie-vorbehandelte Patienten mit Bronchioloalveolärem Karzinom (SWOG 0126) E2: Gefitinib in Kombination mit Carboplatin+Paclitaxel (INTACT 2), Dosierung 500 mg Gefitinib pro Tag nicht entsprechend der Empfehlung der Fachinformation verabreicht (SWOG 0126) E6: Review von zwei Studien (INTACT 2 und SWOG 0126)
Deng, J., et al. 2012. Phase II trial of gefitinib in pretreated Chinese women with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Medical Oncology</i> , 29(2), 595-9.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Dongiovanni, D., et al. 2008. Gefitinib (ZD1839): therapy in selected patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)? <i>Lung Cancer</i> , 61(1), 73-81.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Douillard, J. Y., et al. 2010. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: Data from the randomized phase III INTEREST trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 28(5), 744-752.	E6: Duplikat der Publikation von Douillard, J. Y., et al. 2010 (siehe Tabelle 4-118)
Emery, I. F., et al. 2009. Response to gefitinib and erlotinib in Non-small cell lung cancer: a retrospective study. <i>BMC Cancer</i> , 9333.	E1: Keine Informationen zur Chemotherapie-Vorbereitung
Fan, W. C., et al. 2011. Different efficacies of erlotinib and	E1:

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
gefitinib in Taiwanese patients with advanced non-small cell lung cancer: A retrospective multicenter study. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 6(1), 148-155.	EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Fujiwara, Y., et al. 2008. Elevated serum level of sialylated glycoprotein KL-6 predicts a poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer treated with gefitinib. <i>Lung Cancer</i> , 59(1), 81-7.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Fukuoka, M., et al. 2003. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. [Erratum appears in J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4863]. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 21(12), 2237-46.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Gaafar, R. M., et al. 2011. A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III intergroup study of gefitinib in patients with advanced NSCLC, non-progressing after first line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021/ILCP 01/03). <i>European Journal of Cancer</i> , 47(15), 2331-40.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Gibson, A. D., et al. 2002. Activity of ZD1839 (gefitinib, Iressa) in previously treated patients with recurrent and advanced non-small-cell lung cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 4(1), 23-25.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt, Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt (IDEAL 1) und Patienten, die mit zwei oder mehr Chemotherapien vorbehandelt sind (IDEAL 2) E6: Review von zwei Studien (IDEAL 1 und 2)
Giovannetti, E., et al. 2010. Association of polymorphisms in AKT1 and EGFR with clinical outcome and toxicity in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. <i>Molecular Cancer Therapeutics</i> , 9(3), 581-593.	E1: Keine Informationen zur Chemotherapie-Vorbehandlung
Gregorc, V., et al. 2004. Effects of gefitinib on serum epidermal growth factor receptor and HER2 in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 10(18 Pt 1), 6006-12.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Gridelli, C., et al. 2004. Gefitinib as salvage therapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer. Data from a compassionate use program. <i>Anticancer Research</i> , 24(3b), 1873-7.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Gu, X. Y., et al. 2011. Cryoablation combined with molecular target therapy improves the curative effect in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Journal of International Medical Research</i> , 39(5), 1736-1743.	E1: Keine Informationen zur Vorbehandlung
Hainsworth, J. D., et al. 2003. Gefitinib in the treatment of advanced, refractory non-small-cell lung cancer: Results in 124 patients. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 4(6), 347-355.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Han, J. Y., et al. 2011. A randomized phase II study of gefitinib plus simvastatin versus gefitinib alone in previously treated	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 17(6), 1553-1560.	vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Han, J.-Y., et al. 2011. A randomized phase II study of gefitinib plus simvastatin versus gefitinib alone in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 17(6), 1553-60.	E6: Duplikat der Publikation von Han, J. Y., et al. 2011 (siehe oben)
Han, S. W., et al. 2005. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 23(11), 2493-2501.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Han, S. W., et al. 2006. Optimization of patient selection for gefitinib in non-small cell lung cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and Akt phosphorylation. <i>Clinical Cancer Research</i> , 12(8), 2528-2544.	E1: Keine Informationen zur Vorbehandlung
Han, S.-W., et al. 2006. Clinical predictors versus epidermal growth factor receptor mutation in gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients. <i>Lung Cancer</i> , 54(2), 201-7.	E1: Keine Informationen zur Vorbehandlung
Han, Y., et al. 2010. Epidermal growth factor receptor mutations, HER2/3 protein expressions and clinical outcome in the chinese patients with advanced nonsmall cell lung cancer treated with gefitinib. <i>Chinese Journal of Cancer</i> , 29(1), 64-70.	E6: Artikel in chinesischer Sprache
He, C., et al. 2009. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by mutant-enriched PCR assay for prediction of the response to gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer. <i>International Journal of Cancer</i> , 125(10), 2393-9.	E1: EGFR-Analysen erfolgten auf einer blutbasierenden Messmethode ²⁸ .
Herbst, R. S., et al. 2002. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: Results of a phase I trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 20(18), 3815-3825.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit NSCLC nicht separat dargestellt E5: Phase-I-Studie
Hirsch, F. R., et al. 2006. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> , 24(31), 5034-5042.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Hirsch, F. R., et al. 2007. Combination of EGFR gene copy number and protein expression predicts outcome for advanced non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. <i>Annals of Oncology</i> , 18(4), 752-60.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Hong, J., et al. 2010. Pemetrexed versus Gefitinib versus Erlotinib in previously treated patients with non-small cell lung cancer. <i>Korean Journal of Internal Medicine</i> , 25(3), 294-300.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat

²⁸ Laut Fachinformation von Afatinib muss ein validiertes Messsystem für die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus verwendet werden. Da in der Studie von He et al. 2009 ein blutbasierter Test für die Bestimmung des Mutationsstatus etabliert werden soll, wurde die Studie ausgeschlossen.

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Hotta, K., et al. 2004. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> , 46(2), 255-61.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Hotta, K., et al. 2005. Continued gefitinib treatment after disease stabilisation prolongs survival of Japanese patients with non-small-cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group experience. <i>Annals of Oncology</i> , 16(11), 1817-23.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Hotta, K., et al. 2005. Safety and efficacy of gefitinib treatment in elderly patients with non-small-cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group experience. <i>Acta Oncologica</i> , 44(7), 717-22.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Hsieh, M. H., et al. 2006. Complex mutation patterns of epidermal growth factor receptor gene associated with variable responses to gefitinib treatment in patients with non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> , 53(3), 311-322.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Ikeda, T., et al. 2012. Direct comparison of 3 PCR methods in detecting EGFR mutations in patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 13(5), 369-74.	E1: Keine Informationen zur Vorbehandlung
Itaya, T., et al. 2007. Influence of histological type, smoking history and chemotherapy on survival after first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Cancer Science</i> , 98(2), 226-30.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt E2: Verwendung unterschiedlicher Zweitlinientherapien
Jackman, D. M., et al. 2006. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. <i>Clinical Cancer Research</i> , 12(13), 3908-14.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt.
Janne, P. A., et al. 2004. Outcomes of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib (ZD1839, "Iressa") on an expanded access study. <i>Lung Cancer</i> , 44(2), 221-30.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Jubelirer, S. J., et al. 2006. Gefitinib (IRESSA, ZD 1839) as a salvage treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>West Virginia Medical Journal</i> , 102(6), 14-7.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Kaira, K., et al. 2010. Long-term survivors of more than 5 years in advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> , 67(1), 120-3.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt E2: Verwendung unterschiedlicher

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
	Zweitlinientherapien
Kim, S. T., et al. 2010. Comparison of gefitinib versus erlotinib in patients with nonsmall cell lung cancer who failed previous chemotherapy. <i>Cancer</i> , 116(12), 3025-3033.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Konishi, J., et al. 2005. Analysis of the response and toxicity to gefitinib of non-small cell lung cancer. <i>Anticancer Research</i> , 25(1B), 435-41.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Kris, M. G., et al. 2003. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. <i>JAMA : the journal of the American Medical Association</i> , 290(16), 2149-2158.	E1: Patienten mit zwei oder mehr Chemotherapien vorbehandelt
Lee, K. H., et al. 2009. A Phase IV, multicenter, non-randomized, open-labelled study to evaluate the efficacy of gefitinib (Iressa) as a second-Line therapy in Korean patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Respirology</i> , 14A161.	E6: Abstract
Liam, C. K., et al. 2006. Epidermal growth factor receptor targeted therapy with gefitinib in locally advanced and metastatic primary lung adenocarcinoma. <i>Respirology</i> , 11(3), 287-291.	E1: Patienten wurden mit Chemotherapie und/oder Radiotherapie vorbehandelt, hatten eine Chemotherapie abgelehnt oder waren für eine Chemotherapie ungeeignet, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Loprevite, M., et al. 2007. Buccal mucosa cells as in vivo model to evaluate gefitinib activity in patients with advanced non small cell lung cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 13(21), 6518-26.	E1: Patienten mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelt, keine weiteren Informationen zur Vorbehandlung
Masago, K., et al. 2008. Clinical significance of pretreatment serum amphiregulin and transforming growth factor-alpha, and an epidermal growth factor receptor somatic mutation in patients with advanced non-squamous, non-small cell lung cancer. <i>Cancer Science</i> , 99(11), 2295-301.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Masago, K., et al. 2011. Clinical significance of epidermal growth factor receptor mutations and insulin-like growth factor 1 and its binding protein 3 in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. <i>Oncology Reports</i> , 26(4), 795-803.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Masago, K., et al. 2010. Clinical significance of pretreatment C-reactive protein in patients with advanced nonsquamous, non-small cell lung cancer who received gefitinib. <i>Oncology</i> , 79(5-6), 355-62.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit EGFR-Mutation nicht separat dargestellt
Masago, K., et al. 2011. Clinicopathologic factors affecting the progression-free survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer after gefitinib therapy. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 12(1), 56-61.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit EGFR-Mutation nicht separat dargestellt
Mencoboni, M., et al. 2007. Maintenance therapy with gefitinib after first-line chemotherapy in patients affected by advanced	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
non-small cell lung cancer. <i>Anticancer Research</i> , 27(6C), 4425-9.	
Milella, M., et al. 2012. EGFR molecular profiling in advanced NSCLC: A prospective phase II study in molecularly/clinically selected patients pretreated with chemotherapy. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 7(4), 672-680.	E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt.
Mitsudomi, T., et al. 2005. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 23(11), 2513-20.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Miyanaga, A., et al. 2008. E-cadherin expression and epidermal growth factor receptor mutation status predict outcome in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. <i>Oncology Reports</i> , 19(2), 377-83.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Mu, X. L., et al. 2005. Gefitinib-sensitive mutations of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain in chinese patients with non-small cell lung cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 11(12), 4289-94.	E1: Keine Informationen zur Vorbehandlung
Nakamura, Y., et al. 2010. Pharmacokinetics of gefitinib predicts antitumor activity for advanced non-small cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 5(9), 1404-9.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Natale, R. B., et al. 2009. Vandetanib versus gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: results from a two-part, double-blind, randomized phase ii study. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> , 27(15), 2523-2529.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Neal, J. W. & Sequist, L. V. 2009. EGFR-directed therapy optimizes responses in patients with NSCLC harboring EGFR mutations. <i>American Journal of Hematology/ Oncology</i> , 8(3).	E6: Review
Niho, S., et al. 2012. Induction chemotherapy followed by gefitinib and concurrent thoracic radiotherapy for unresectable locally advanced adenocarcinoma of the lung: a multicenter feasibility study (JCOG 0402). <i>Annals of Oncology</i> , 23(9), 2253-8.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Oh, I. J., et al. 2010. Retreatment of gefitinib in the patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) previously responded to gefitinib; A single arm, open label, phase II study. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 5(S401).	E6: Abstract
Okamoto, I., et al. 2008. Randomized phase III study of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib versus continued platinum-doublet chemotherapy in patients (PTS) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of West Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). <i>Annals of Oncology</i> , 19 (S8)viii91.	E6: Abstract
Oshita, F., et al. 2010. Prospective study of second-line chemotherapy for non-small cell lung cancer selected according to EGFR gene status. <i>Journal of Experimental Therapeutics &</i>	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten und EGFR-Mutation

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
<i>Oncology</i> , 8(4), 313-9.	nicht separat dargestellt
Ostoros, G., et al. 2005. Inhibition of EGFR tyrosine-kinase in NSCLC treatment: the Hungarian experience with gefitinib in the context of an expanded access programme. <i>Anticancer Research</i> , 25(6C), 4759-62.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Pallis, A. G., et al. 2003. ZD1839, a novel, oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, as salvage treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer. Experience from a single center participating in a compassionate use program. <i>Lung Cancer</i> , 40(3), 301-7.	E1: Patienten mit zwei oder mehr Chemotherapien vorbehandelt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Park, J. H., et al. 2012. Clinical outcomes of leptomeningeal metastasis in patients with non-small cell lung cancer in the modern chemotherapy era. <i>Lung Cancer</i> , 76(3), 387-392.	E1: Patienten mit NSCLC und leptomeningealen Metastasen, Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Park, J. H., et al. 2013. Tumor burden is predictive of survival in patients with non-small-cell lung cancer and with activating epidermal growth factor receptor mutations who receive gefitinib. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 14(4), 383-389.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Parra, H. S., et al. 2004. Analysis of epidermal growth factor receptor expression as a predictive factor for response to gefitinib ('Iressa', ZD1839) in non-small-cell lung cancer. <i>British Journal of Cancer</i> , 91(2), 208-12.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Pesek, M., et al. 2009. Dominance of EGFR and insignificant KRAS mutations in prediction of tyrosine-kinase therapy for NSCLC patients stratified by tumor subtype and smoking status. <i>Anticancer Research</i> , 29(7), 2767-73.	E1: Keine Informationen zur Vorbehandlung
Popat, S., et al. 2008. Erlotinib, docetaxel, and gefitinib in sequential cohorts with relapsed non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> , 59(2), 227-31.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Price, N. & Belani, C. 2005. Clinical development of gefitinib in non-small-cell lung cancer and the Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer trial. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 6(4), 214-6.	E6: Review
Razis, E., et al. 2005. Treatment of non-small cell lung cancer with gefitinib ('Iressa', ZD1839): the Greek experience with a compassionate-use program. <i>Anti-Cancer Drugs</i> , 16(2), 191-8.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Reck, M. & Gatzemeier, U. 2005. Benefit in lung function improvement and side-effect profile of long-term responders: an analysis of 14 NSCLC patients treated for at least 9 months with gefitinib. <i>Lung Cancer</i> , 50(1), 107-14.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Reck, M. & Gatzemeier, U. 2005. EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer: report of a 3-year compassionate use experience with gefitinib in stage IIIB/IV outpatients. <i>Onkologie</i> , 28(12), 623-7.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Reddy, G. K., et al. 2004 Mutations in the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase may predict response to gefitinib in non-small-cell lung cancer. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 5(6), 331-	E6: Review

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
2.	
Riely, G. J., et al. 2006. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. <i>Clinical Cancer Research</i> , 12(3 Pt 1), 839-44.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt.
Rosell, R., et al. 2005. Mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene associated with gefitinib response in non-small-cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> , 50(1), 25-33.	E1: Patienten mit zwei oder mehr Chemotherapien vorbehandelt
Rosell, R., et al. 2005. Mutations in the tyrosine kinase domain of the EGFR gene associated with gefitinib response in non-small-cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> , 50(1), 25-33.	E6: Duplikat der Publikation von Rosell, R., et al. 2005 (siehe oben)
Saijo, N. 2005. EGFR-TKI therapy for NSCLC in Asian patients. <i>Signal</i> , 6(1), 2-3.	E6: Editorial
Santoro, A., et al. 2004. Activity of a specific inhibitor, gefitinib (Iressa, ZD1839), of epidermal growth factor receptor in refractory non-small-cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> , 15(1), 33-7.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Satouchi, M., et al. 2007. Predictive factors associated with prolonged survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gefitinib. <i>British Journal of Cancer</i> , 96(8), 1191-6.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten und EGFR-Mutation nicht separat dargestellt
Schuetz, W., et al. 2005. Clinical benefit in NSCLC: Advanced-stage patients require symptom-improving palliation. Experiences from the 'Iressa' expanded access program. <i>Onkologie</i> , 28(4), 195-198.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Sharma, R., et al. 2005. Gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. <i>Internal Medicine Journal</i> , 35(2), 77-82.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Shih, J. Y., et al. 2006. Epidermal growth factor receptor mutations in needle biopsy/aspiration samples predict response to gefitinib therapy and survival of patients with advanced nonsmall cell lung cancer. <i>International Journal of Cancer</i> , 118(4), 963-969.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Shoji, F., et al. 2008. The characteristics and failure pattern of gefitinib responders with postoperative recurrence of pulmonary adenocarcinoma. <i>European Journal of Surgical Oncology</i> , 34(1), 89-93.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Simon, G. R., et al. 2003. Gefitinib (ZD1839) in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Experience From a Single Institution. <i>Cancer Control</i> , 10(5), 388-395.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Sugio, K., et al. 2009. Prospective phase II study of gefitinib in non-small cell lung cancer with epidermal growth factor	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
receptor gene mutations. <i>Lung Cancer</i> , 64(3), 314-8.	vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Sun, J. M., et al. 2011. The different efficacy of gefitinib or erlotinib according to epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations in Korean non-small cell lung cancer patients. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i> , 137(4), 687-694.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt.
Sun, J.-M., et al. 2012. Gefitinib versus pemetrexed as second-line treatment in patients with nonsmall cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (KCSG-LU08-01): an open-label, phase 3 trial. <i>Cancer</i> , 118(24), 6234-42.	E6: Duplikat der Publikation von Sun, J. M., et al. 2011 (siehe oben)
Sun, J. M., et al. 2013. Prognostic and Predictive Value of KRAS Mutations in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. <i>PLoS ONE</i> , 8(5).	E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Sunaga, N., et al. 2007. Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy. <i>Lung Cancer</i> , 56(3), 383-9.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Surmont, V. F., et al. 2010. A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III study of gefitinib (G) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced NSCLC, nonprogressing after first-line platinum-based chemotherapy (EORTC 08021- ILCP). <i>Annals of Oncology</i> , 21viii124.	E6: Abstract
Suzuki, H., et al. 2013. The relationship between tyrosine kinase inhibitor therapy and overall survival in patients with non-small cell lung cancer carrying EGFR mutations. <i>Chinese Journal of Cancer</i> , 32(3), 136-140.	E1: Patienten mit TKI vorbehandelt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt
Suzumura, T., et al. 2012. Comparison of adverse events of erlotinib with those of gefitinib in patients with non-small cell lung cancer: a case-control study in a Japanese population. <i>Osaka City Medical Journal</i> , 58(1), 25-34.	E1: Keine Informationen zur Vorbehandlung E5: Fall-Kontroll-Studie
Takeda, K., et al. 2010. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 28(5), 753-60.	E1: Chemotherapie-naive Patienten
Tamura, K., et al. 2008. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). <i>British Journal of Cancer</i> , 98(5), 907-914.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Tanaka, K., et al. 2013. Cytokeratin 19 fragment predicts the efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation. <i>Journal of Thoracic Oncology: Official Publication</i>	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
<i>of the International Association for the Study of Lung Cancer</i> , 8(7), 892-8.	
Taron, M., et al. 2005. Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemorefractory lung adenocarcinomas. <i>Clinical Cancer Research</i> , 11(16), 5878-85.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Thiruvengkatachari, M. 2011. Effectiveness and tolerability of gefitinib in metastatic non small cell lung carcinoma among specific Asian population. <i>Lung Cancer</i> , 71S46-S47.	E6: Abstract
Tiseo, M., et al. 2010. Predictors of gefitinib outcomes in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): study of a comprehensive panel of molecular markers. <i>Lung Cancer</i> , 67(3), 355-60.	E1: Patienten mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelt, keine weiteren Informationen zur Vorbehandlung
Usui, K., et al. 2011. The frequency of epidermal growth factor receptor mutation of nonsmall cell lung cancer according to the underlying pulmonary diseases. <i>Pulmonary Medicine</i> , (290132).	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
van Puijenbroek, R., et al. 2007. Gefitinib monotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer: A large Western community implementation study. <i>European Respiratory Journal</i> , 29(1), 128-133.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Veronese, M. L., et al. 2005. Gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): the expanded access protocol experience at the University of Pennsylvania. <i>Cancer Investigation</i> , 23(4), 296-302.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Wang, M., et al. 2011. Cerebral penetration of gefitinib in patients with lung adenocarcinoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 1).	E6: Abstract
Wang, Z., et al. 2008. EGFR/KRAS mutations and gefitinib therapy in Chinese NSCLC patients. <i>Onkologie</i> , 31(4), 174-8.	E1: Patienten mit mindestens einer Chemotherapie vorbehandelt, keine weiteren Informationen zur Vorbehandlung
Wang, Z. J., et al. 2011. Immediate versus delayed treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors after first-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer. <i>Chinese Journal of Cancer Research</i> , 23(2), 112-117.	E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt.
West, H. L., et al. 2006. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest Oncology Group Study S0126. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> , 24(12), 1807-1813.	E1: EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Won, Y. W., et al. 2011. Comparison of clinical outcome of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations. <i>Journal of Clinical Pathology</i> , 64(11), 947-952.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt.

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Won, Y. W., et al. 2010. A randomized phase II study of gefitinib plus simvastatin versus gefitinib alone in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 5)S385.	E6: Abstract
Wu, J. Y., et al. 2011. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 17(11), 3812-3821.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Behandlung mit Gefitinib oder Erlotinib, Daten nicht separat dargestellt.
Wu, J.-Y., et al. 2011. Gefitinib therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer with or without testing for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. <i>Medicine</i> , 90(3), 159-67.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Wu, J.-Y., et al. 2011. Comparison of gefitinib and erlotinib in advanced NSCLC and the effect of EGFR mutations. <i>Lung Cancer</i> , 72(2), 205-12.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Wu, J.-Y., et al. 2008. First- or second-line therapy with gefitinib produces equal survival in non-small cell lung cancer. <i>American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine</i> , 178(8), 847-53.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Wu, M., et al. 2010. EGFR mutations are associated with prognosis but not with the response to front-line chemotherapy in the Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> , 67(3), 343-7.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Wu, W. S., et al. 2012. Erlotinib has better efficacy than gefitinib in adenocarcinoma patients without EGFR-activating mutations, but similar efficacy in patients with EGFR-activating mutations. <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> , 3(2), 207-213.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Xu, J., et al. 2009. Gefitinib in the treatment of 41 cases with refractory non-small cell lung cancer. <i>Chinese-German Journal of Clinical Oncology</i> , 8(6), 314-316.	E1: Keine Informationen zur Vorbehandlung, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt E5: Fallbericht
Xu, J. M., et al. 2009. EGFR mutations and HER2/3 protein expression and clinical outcome in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. <i>Journal of Cancer Research & Clinical Oncology</i> , 135(6), 771-82.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Yamaguchi, H., et al. 2011. Serum levels of surfactant protein D predict the anti-tumor activity of gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Cancer Chemotherapy & Pharmacology</i> , 67(2), 331-8.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Yamamoto, N., et al. 2010. Disease control as a predictor of survival with gefitinib and docetaxel in a phase III study (V-15-32) in advanced non-small cell lung cancer patients. <i>Journal of</i>	E1: Keine Informationen zur Chemotherapie-Vorbehandlung

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
<i>Thoracic Oncology</i> , 5(7), 1042-1047.	
Yang, L., et al. 2010. A phase II trial of gefitinib as maintenance therapy after first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in China. <i>Chinese Journal of Cancer Research</i> , 22(1), 1-9.	E2: Gefitinib als Erhaltungstherapie
Yokouchi, H., et al. 2007. Clinical benefit of readministration of gefitinib for initial gefitinib-responders with non-small cell lung cancer. <i>BMC Cancer</i> , 751.	E1: Keine Informationen zur Chemotherapie-Vorbehandlung, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Yoshida, T., et al. 2013. Comparison of adverse events and efficacy between gefitinib and erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. <i>Medical Oncology</i> , 30(1), 349.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Yoshimura, N., et al. 2013. Prospective assessment of continuation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of pemetrexed. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 8(1), 96-101.	E2: Gefitinib oder Erlotinib in Kombination mit Pemetrexed
Yoshioka, H., et al. 2009. A phase II trial of erlotinib monotherapy in pretreated patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) who do not possess active EGFR mutations. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 1)8067.	E6: Abstract
Yoshioka, H., et al. 2010. A phase II trial of erlotinib monotherapy in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer who do not possess active egfr mutations: Okayama lung cancer study group trial 0705. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 5(1), 99-104.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt E2: Erlotinib
Zeng, Y.-D., et al. 2012. Gefitinib alone or with concomitant whole brain radiotherapy for patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer: a retrospective study. <i>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp</i> , 13(3), 909-14.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt, EGFR-Mutationsstatus nicht bekannt
Zhang, L., et al. 2012. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): A multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> , 13(5), 466-475.	E2: Gefitinib als Erhaltungstherapie
Zhang, L., et al. 2011. Pre-planned subgroup analyses from the phase III, randomised, placebo-controlled, parallel-group study of gefitinib (G) as maintenance therapy in patients (pts) with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) (inform; C-tong 0804). <i>European Journal of Cancer</i> , 47S622-S623.	E6: Abstract
Zhang, L., et al. 2011. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC; INFORM; C-TONG 0804). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 1).	E6: Abstract
Zhang, X. T., et al. 2005. The EGFR mutation and its	E1:

Im Volltext ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
correlation with response of gefitinib in previously treated Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer. <i>Annals of Oncology</i> , 16(8), 1334-42.	Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
Zhong, W., et al. 2012. EGFR gene mutation statuses in advanced non-small cell lung cancer patients and their influence on effect of gefitinib. <i>Chinese Journal of Lung Cancer</i> , 15(9), 513-520.	E6: Artikel in chinesischer Sprache
Zhong, W., et al. 2012. [EGFR gene mutation statuses in advanced non-small cell lung cancer patients and their influence on effect of gefitinib]. <i>Chinese Journal of Lung Cancer</i> , 15(9), 513-20.	E6: Duplikat der Publikation von Zhong, W., et al. 2012 (siehe oben)
Zhong, W., et al. 2011. EGFR Gene mutations in advanced non-small cell lung cancer and its influence on effect of gefitinib. <i>Respirology</i> , 16146.	E6: Abstract
Zhou, C. 2009. Predictive effects of RRM1, ERCC1, XRCC3, BRCA1 and EGFR genotyping or expression for clinical outcome of advanced NSCLC patients treated with cisplatinbased chemotherapy or gefitinib. <i>Biomedicine and Pharmacotherapy</i> , 63 (5)321-322.	E6: Abstract
Zhou, Q., et al. 2011. Relative abundance of EGFR mutations predicts benefit from gefitinib treatment for advanced non-small-cell lung cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 29(24), 3316-3321.	E1: Ergebnisse für mit nur einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten nicht separat dargestellt
* Autor nicht identifizierbar	

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-144 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
plazebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Der identifizierte Studienpool in Abschnitt 4.3.1.1 enthält keine abgebrochenen Studien.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-145 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
plazebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
LUX-Lung 3 (NCT00949650)	Ja	Ja	Nein	Ja (Interimsbericht) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2013b)	Ja (Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013a)
LUX-Lung 6 (NCT01121393)	Ja	Ja	Nein	Ja (Studienbericht für Primäranalysen) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2013a; World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2013a)	Nein
einarmig, unkontrolliert						
LUX-Lung 2	Ja	Ja	Nein	Ja (Teil 2, 2. Interimsbericht) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011)	Ja (ClinicalTrials.gov, 2013c; World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2013b)	Ja (Yang et al., 2012)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-147 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-147 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LUX-Lung 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit von Afatinib anhand der ORR (CR und PR, RECIST 1.0) bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Phase III oder IV (UICC Version 6), die eine EGFR-Mutation innerhalb von Exon 18 bis Exon 21 aufweisen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, einarmige, offene, explorative Phase-II-Studie mit zweistufigem Design (erste Stufe: mit zytotoxischer Chemotherapie vorbehandelte Patienten - Zweitlinienpatienten; zweite Stufe: Erst- und Zweitlinienpatienten)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Durch Amendments zum Prüfplan wurden folgende für die Methodik relevante Änderungen vorgenommen:</p> <p><u>Amendment 1 (1. August 2008)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Einschlusskriterien zur Öffnung der Studie für Chemotherapie-naive Patienten in der zweiten Stufe • Ausweitung der Studie von 80 auf 120 Patienten. Die Ausweitung resultiert aus der zusätzlichen Aufnahme von Chemotherapie-naiven Patienten. • Analyse der Erst- und Zweitlinien-Patienten in separaten Kohorten als auch kombiniert zu einer insgesamten Analyse <p><u>Amendment 2 (17. Dezember 2008)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduzierung der Startdosis von 50 mg auf 40 mg für neu aufgenommene Erst- und Zweitlinien-Patienten <p><u>Amendment 3 (30. April 2009)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten mit ILD <p><u>Amendment 4 (12. Mai 2010)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss der begleitenden Behandlung mit p-gp Hemmern/Anregern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pathologisch bestätigte Diagnose von NSCLC im Stadium IIIB (mit Pleuraerguss) oder Stadium IV. 2. eine EGFR-Mutation innerhalb von Exon 18 bis Exon 21 (bestätigt durch DNA- Sequenzierung und NSCLC Tumorgewebe). 3. Fehlgeschlagene Vorbehandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapielinien. In der zweiten Stufe konnten auch Erstlinien-Patienten aufgenommen werden. 4. Mindestens eine Tumorerkrankung, die mit MRI genau vermessen werden kann oder deren längster Durchmesser zumindest in einer Dimension ≥ 20 mm (konventionelles CT) oder ≥ 10 mm (Spiral-CT) beträgt. 5. Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahren. 6. Lebenserwartung von mindestens drei Monaten. 7. Schriftliche Einverständniserklärung entsprechend der ICH-GCP Standards. 8. ECOG PS 0, 1 oder 2. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mehr als eine zytotoxische Chemotherapie für rezidivierende oder metastasenbildende NSCLC. 2. Chemo-, Hormon- (außer Megace[®]) oder Immuntherapie innerhalb der letzten 4 Wochen oder innerhalb weniger als vier Halbwertszeiten der vorhergehenden Behandlung und/oder Persistenz anderer Giftstoffe der vorhergehenden Anti-Krebs Therapie, die als klinisch relevant erachtet werden. 3. Einnahme von Erlotinib (Tarceva[®]), Gefitinib (Iressa[®]) oder irgendeines anderen EGFR-hemmenden kleinen Moleküls oder Antikörpers. 4. Metastasen im Gehirn, die symptomatisch waren; Patienten mit behandelten, asymptomatischen Gehirnmastasen können eingeschlossen werden, wenn ≥ 4 stabil Wochen und keine Steroide oder antiepileptische Therapie nötig

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ist.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Signifikante oder kürzliche gastrointestinale Störungen mit Durchfall als ein Hauptsymptom, z. B. Morbus Chron, Malassimilation oder vor Behandlungsbeginn CTCAE-Grad >2 Durchfall unabhängig von der Ätiologie. 6. Andere lebensbedrohliche Krankheit oder Funktionsstörung von Organen, welche nach Einschätzung des Prüfarztes, entweder die Sicherheit des Patienten oder die Untersuchung der Sicherheit des Testmedikaments beeinträchtigen könnte. 7. Andere bösartige Tumore (mit Ausnahme des weißen Hautkrebs und lokal begrenzter Zervixkarzinome) innerhalb der letzten fünf Jahre diagnostiziert. 8. Strahlentherapie innerhalb der letzten zwei Wochen vor Verabreichung des Testmedikaments. 9. Patienten mit einer schwerwiegenden, aktiven Infektion (d. h. antibiotische, antimykotische oder virostatische Medikation erforderlich). 10. Patienten mit bekannter HIV, aktiver Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion. 11. Bekannter oder vermuteter aktiver Drogen- oder Alkoholmissbrauch. 12. Zeugungsfähige Frauen und Männer, die während der Studie keine medizinisch akzeptierbare Verhütungsmethode anwenden möchten. 13. Schwangere oder stillende Frauen. 14. Patienten, die nicht die Auflagen des Protokolls erfüllen. 15. Frühere klinisch signifikante oder unkontrollierte Herz-Kreislaufkrankung einschließlich kongestives Herzversagen, Angina, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, New York Heart Association (NYHA) Stadium III . 16. Ejektionsfraktion der linken Herzkammer im Ruhezustand durch MUGA Scan oder Echokardiografie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit weniger als 50% gemessen.</p> <p>17. QTc Intervall >0.47 Sekunden.</p> <p>18. Vorbehandlung mit Anthracyclinen mit einer kumulativen Dosis Doxorubicin (oder äquivalent) von >400 mg/m².</p> <p>19. ANC <1.500/mm³.</p> <p>20. Thrombozytenzahl <100.000/mm³.</p> <p>21. Bilirubin >1.5 mg/dL (>26µmol/L, SI unit equivalent).</p> <p>22. Asparat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) ≥ der dreifach erhöhten Obergrenze der Normalwerte (falls im Zusammenhang mit Lebermetastasen ≥ der fünffach erhöhten Obergrenze der Normalwerte).</p> <p>23. Kreatininkonzentration im Serum ≥ der 1,5-fachen Obergrenze der Normalwerte oder errechnete/gemessene Kreatinin-Clearance ≤45 mL/min.</p> <p>24. Patienten mit bekannter, präexistenter ILD (Amendment 3 – s. o.).</p> <p>25. Notwendige Behandlung mit einer nicht erlaubten Begleitmedikation, die im Protokoll in den Restriktionen bezüglich der Begleitmedikationen gelistet ist. (Amendment 4 – s. o.).</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multinationale, multizentrische Studie mit 7 Zentren in Taiwan und 23 Zentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Afatinib:</u></p> <p>Einmal täglich über 28 Tage ununterbrochen oral verabreichte 50 mg bzw. 40 mg Afatinib. Bis Juli 2010 waren 5 mg und 20 mg Filmtabletten, danach 20, 30, 40 und 50 mg Filmtabletten verfügbar. Die Anfangsdosis von 50 bzw. 40 mg/Tag kann nach Auftreten eines (zweier) UE, das (die) eine Dosisanpassung erfordert (erfordern), auf 40 bzw. 30 mg/Tag (30 bzw. 20 mg/Tag) gesenkt werden. Dies erfolgt gemäß eines vorher spezifizierten und im Protokoll definierten Dosis-Anpassungsplans, welcher auf der Abstufung der CTCAE, Version 3 basiert.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (gemäß RECIST-Kriterien 1.0)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitskontrolle: CR, PR, SD (gemäß RECIST-Kriterien 1.0) • Zeit bis zum objektiven Ansprechen der Behandlung • Dauer des erfolgreichen Ansprechens • PFS • OS • Sicherheit von Afatinib • Pharmakokinetik von Afatinib
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlen wurden auf Basis der Präzision, mit der der Anteil der ansprechenden Patienten geschätzt werden kann, ermittelt. Bei 80 Zweitlinien-Patienten und einer Ansprechrate von 55% hätte das exakte 95%-KI eine Breite von 0,226 und der Standardfehler würde 0,056 betragen.</p> <p>Es wurde von etwa 400 zu screenenden Patienten und bis zu 120 aufgenommenen Patienten ausgegangen. In der ersten Stufe wurden 40 Zweitlinien-Patienten aufgenommen. In der zweiten Stufe war das Ziel die 80 neu aufgenommenen Patienten gleichmäßig auf Erstlinien- und Zweitlinien-Patienten aufzuteilen. Es wurde dafür aber keine explizite Quote ausgegeben.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Am Ende der ersten Stufe wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt nachdem die 40 Zweitlinien-Patienten mindestens einen 4 Wochen Zyklus durchlaufen hatten. 16 der 40 Zweitlinien-Patienten mussten ein objektives Ansprechen zeigen, damit die Studie in der zweiten Stufe auf bis zu 120 Patienten ausgeweitet werden konnte. Die Zwischenanalyse zeigte ein objektives Ansprechen für 21 der 40 Zweitlinienpatienten (55%). Das objektive Ansprechen basierte hierfür auf der Einschätzung der Prüfarzte. Mutmaßliches Ansprechen wurde regelmäßig durch BI überprüft.</p> <p>Ein Patient konnte nach Diskussion zwischen dem klinischen Monitor und dem Prüfarzt von der Studie ausgeschlossen werden.</p>

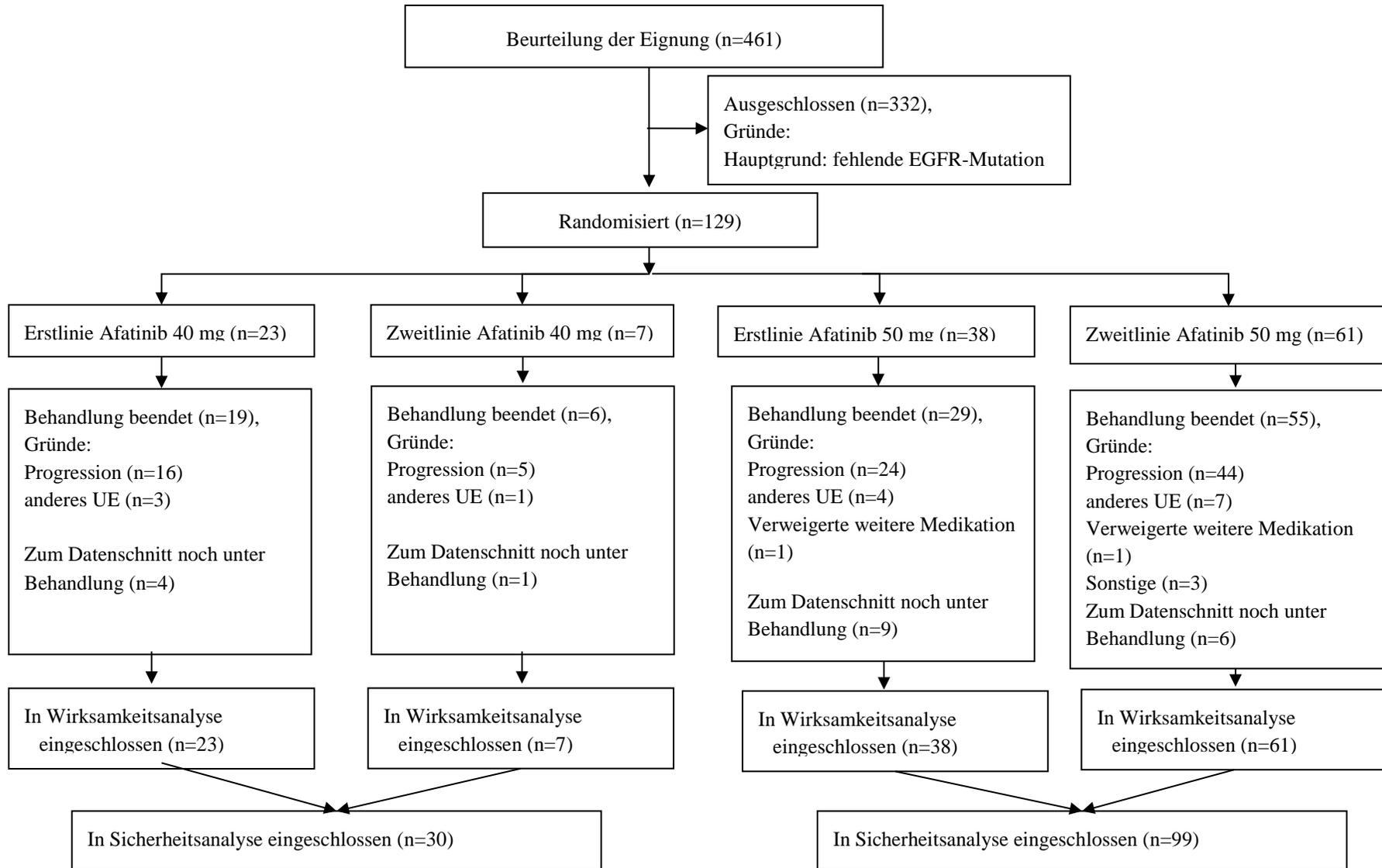
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienabbruch des Patienten, falls: <ul style="list-style-type: none"> • Patient die Einwilligung zurückzieht und sich entscheidet, die Teilnahme an der Studie zu beenden • Unfähigkeit zur Fortsetzung der Therapie (z. B. UE, Operation, Begleitdiagnose, Begleitmedikation, administrative Gründe) • Protokollverletzung • Non-compliance • Medikamentbedingte Toxizität, die auch nach 14-tägiger Behandlungsunterbrechung noch besteht • Dritte Medikamentbedingte Toxizität, trotz zwei vorhergehender Dosisreduzierungen • Dokumentierte Krankheitsprogression • Studienabbruch von Seiten des Sponsors
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Randomisierung – einarmige Studie
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Randomisierung – einarmige Studie
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Randomisierung – einarmige Studie
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Randomisierung – einarmige Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Die Probanden/Patienten sowie b) die Prüfarzte und durchführenden Studienmitarbeiter waren nicht verblindet.</p> <p>c) Das zentral befundende Imaging Zentrum war verblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Einarmige Studie – keine unterschiedlichen Interventionen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Treated Set (alle 129 Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) wird zur Untersuchung der Patientensicherheit sowie der Wirksamkeit genutzt <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ORR: Anteil der Patienten mit ORR (gemäß Resisit 1.0) mit 95% Clopper-Pearson KI nach Einschätzung der Prüfarzte sowie zentraler und unabhängiger Beurteilung. Darstellung der Übereinstimmung zwischen der zentralen sowie der Prüfarzt Beurteilung. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Deskriptive Auswertungen für</p> <ul style="list-style-type: none"> Krankheitskontrolle: Patienten, deren beste RESIST 1.0 Bewertung CR, PR oder SD Zeit bis zum objektiven Ansprechen: Zeit von Behandlungstag 1 bis zum ersten dokumentierten objektiven Ansprechen. Patienten ohne objektives Ansprechen wurden zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs zensiert. Dauer der Krankheitskontrolle: Zeit von Behandlungstag 1 bis zur Progression oder bis zum Tod für Patienten mit CR, PR oder SD. Für Patienten, die vor der ersten radiologischen Untersuchung nach dem Screening verstarben, ist die Dauer auf 0 Tage festgelegt. Dauer des objektiven Ansprechens: Zeit vom ersten dokumentierten objektiven Ansprechen bis zur Progression oder bis zum Tod

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • PFS: Zeit von Behandlungstag 1 bis zur Progression oder bis zum Tod. Für Patienten ohne Progression (zensiert): Zeit von Behandlungstag 1 bis zur letzten Bildgebung. Kaplan-Meier Schätzer und 95%-KI (mit Greenwood's Standardfehler Schätzer) für präspezifizierte Zeitpunkte. • OS: Zeit von Behandlungstag 1 bis zum Tod in Tagen. Für noch lebende Patienten (zensiert): Zeit von Behandlungstag 1 bis zum letzten Besuch. Kaplan-Meier Schätzer und 95%-KI (mit Greenwood's Standardfehler Schätzer) für präspezifizierte Zeitpunkte. • Sicherheit und Pharmakokinetik von Afatinib
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Zielkriterien ORR, Krankheitskontrolle, PFS und OS werden die folgenden <u>Subgruppen</u> in logistischen Regressionen analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht: Männlich vs. Weiblich • Alter bei Behandlungsbeginn: <65 vs. ≥65 Jahre • Ethnizität: asiatisch vs. nicht-asiatisch • Geografische Region/Land: Taiwan, USA • EGFR-Mutation: <ul style="list-style-type: none"> ○ L858R ○ Del 19 ○ Andere (auch alle multiplen Mutationen mit Ausnahme von L858R + DDel 19) • ECOG PS 0-1 (ECOG PS 2 aufgrund von geringer Patientenzahl ausgeschlossen) • Rauchverhalten: Nichtraucher und Ex-Raucher mit <15 Päckchenjahre vs. andere (aktive oder Ex-Raucher) • Metastasen im Gehirn vor Behandlung: Ja oder Nein • Erst- vs. Zweitlinientherapie • 50 mg vs. 40 mg Startdosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gescreente Patienten: 461 Aufgenommen in Studie: 129 <u>Startdosis 40 mg:</u> a) keine Randomisierung, aufgenommen: 30 (23 Erstlinien- und 7 Zweitlinien-Patienten) b) 30 c) 30 <u>Startdosis 50 mg:</u> a) keine Randomisierung, aufgenommen: 99 (38 Erstlinien- und 61 Zweitlinien-Patienten) b) 99 c) 99
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flowchart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 21. August 2007 Zwischenanalysen: 3. März 2009 1. Interimsbericht: 8. Juni 2010 (Datenschnitt: 25. Februar 2010) 2. Interimsbericht: 6. Dezember 2011 (Datenschnitt: 6. April 2011)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch nicht beendet. Weiterführung der Studie
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011)

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LUX-Lung 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Afatinib-Monotherapie mit einer Cisplatin+Pemetrexed-Chemotherapie als Erstlinientherapie bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB (wet) (mit zytologisch nachgewiesenem, malignem Pleura- oder Perikarderguss) oder Stadium IV (nach UICC 6. Version), bei denen eine aktivierende EGFR-Mutation vorliegt.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, parallele Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Durch Amendments zum Prüfplan wurden folgende für die Methodik relevante Änderungen vorgenommen:</p> <p><u>Amendment 1 (06. Mai 2010)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Liste der ausgeschlossenen Medikationen zwischen Einverständniserklärung und Randomisierung wurde für beide Arme angeglichen, da zu diesem Zeitpunkt die Zuweisung zu einem Arm noch nicht bekannt ist. Die Liste der ausgeschlossenen Begleitmedikationen wurde für beide Arme erweitert. <p><u>Amendment 2 (09. Mai 2011)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Klarstellung, wie UE, die in Lebensqualitätsfragebögen erfasst werden, zu behandeln sind. Klarstellung über die Berichterstattung von UE in der Screening-Phase. Erweiterung der Definition des Behandlungsendes von 21 Tagen auf 28 Tage nach Gabe der letzten Dosis in Bezug auf Auftreten von UE unter Therapie. Änderungen des Zeitpunkts und der Art und Weise der Erhebung demografischer Daten. Hinzufügen der Möglichkeit, die Beobachtungsperiode wegen durch Zulassungsbehörden angeforderten Analysen vorzeitig zu beenden. Erweiterung der Analyse der QLQ-C30

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und QLQ-LC13 Daten für eine umfassendere Charakterisierung der Behandlungseffekte auf die Anzeichen und Symptome des NSCLC.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung des Zeitraums, in dem UE aufgezeichnet werden, um die geplante Sicherheitsanalyse mit anderen Studien zu Afatinib zu harmonisieren. • Klarstellung über die Population, die für die Interimsanalyse herangezogen wird. • Änderungen der Krankheits-Messbarkeitskriterien, um RECIST-Kriterien 1.1 zu genügen. <p><u>Amendment 3 (01. August 2012)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beendigung des EKG-Monitoring, da Afatinib keinen Effekt auf EKG-Parameter hat. • Beendigung der Follow-Up-Biopsie. • Beendigung der Follow-Up-Testung von Blutproben auf EGFR-Mutationen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pathologisch bestätigte Diagnose eines Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB (mit zytologisch nachgewiesenem, malignem Pleura- oder Perikarderguss) oder im Stadium IV (nach UICC 6.Version). Patienten mit gemischter Histologie sind zulässig, wenn ein Adenokarzinom die vorherrschende Histologie ist. 2. EGFR-Mutation bestätigt durch zentrale Laboranalyse von biopsiertem Tumormaterial 3. Messbare Krankheit gemäß RECIST 1.1 4. ECOG-PS 0-1 5. Alter ≥ 18 Jahre 6. Lebenserwartung von mindestens drei Monaten 7. Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach ICH-GCP Richtlinien <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frühere Chemotherapie wegen rezidivierendem und/oder metastasiertem NSCLC. Neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie ist erlaubt, wenn seit dem Ende der Chemotherapie und der Randomisierung mindestens 12 Monate vergangen sind.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Frühere Behandlung mit auf EGFR zielenden kleinen Molekülen oder Antikörpern 3. Strahlentherapie oder chirurgischer Eingriff (außer Biopsie) innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung 4. Aktive Metastasen im Gehirn (als stabil für <4 Wochen definiert und/oder symptomatisch und/oder Behandlung mit Antikonvulsiva oder Steroiden erforderlich und/oder Meningeosis carcinomatosa [Ausbreitung von Tumorzellen in den weichen Hirnhäuten]) 5. Jede andere gegenwärtige oder in den letzten fünf Jahren diagnostizierte Krebserkrankung (außer nicht melanomatöser Hautkrebs und Zervixkarzinom in situ) 6. Bekannte präexistente ILD 7. Bedeutsame oder kürzlich akute gastrointestinale Beschwerden mit Diarrhö als einem Hauptsymptom 8. Klinisch relevante kardiovaskuläre Abnormalitäten in den letzten sechs Monaten vor der Randomisierung 9. Ruhe-Ejektionsfraktion der linken Herzkammer von weniger als 50% 10. Jede andere Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes entweder die Sicherheit des Patienten gefährdet oder mit der Evaluation der Sicherheit des Medikamentes interferieren würde 11. Anzahl von Neutrophilen <1.500/mm³ 12. Thrombozytenzahl <100.000/mm³ 13. Kreatinin-Clearance <60 mL/min oder Serumkreatin >1,5-fach der oberen Grenze des Normalwertes 14. Bilirubin >1,5-fach der oberen Grenze des Normalwertes 15. AST oder ALT >3-fach der oberen Grenze des Normalwertes (wenn bedingt durch Lebermetastasen >5-fach der oberen Grenze des Normalwertes) 16. Gebärfähige Frauen oder zeugungsfähige Männer, die keine medizinisch akzeptable Methode der Kontrazeption während der Studie einsetzen wollen 17. Schwangerschaft oder Stillzeit 18. Patienten, die nicht zur Compliance mit dem Protokoll fähig sind 19. Aktive Hepatitis B oder C Infektion oder bekannter Träger des HI Virus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		20. Bekannter oder vermuteter Drogen-oder Alkoholmissbrauch 21. Bedarf an Behandlung mit ausgeschlossener Begleitmedikation 22. Jede Kontraindikation für eine Therapie mit Pemetrexed, Cisplatin oder Dexamethason 23. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Afatinib oder sonstige Bestandteile der Studienmedikation 24. Einnahme anderer experimenteller Medikation innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale Studie mit 133 Zentren in 25 Ländern in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Afatinib:</u> Einmal täglich (<i>q. d.</i>) oral verabreichte Filmtabletten mit 40 mg. Mögliche Dosiserhöhung auf 50 mg <i>q. d.</i> und Dosisverringern auf (gegebenenfalls) 30 mg <i>q. d.</i> und 20 mg <i>q. d.</i> als eine Filmtablette entsprechend dem Dosis-Anpassungsplan im Prüfplan. Ein Zyklus besteht aus 21 Tagen. Dosisgabe bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen UE oder Auftreten anderer Gründe, die einen Abbruch nötig machen. <u>Pemetrexed+Cisplatin:</u> Einmal täglich eine zehnmünütige intravenöse Infusion 500 mg/m ² Pemetrexed. Am Tag 1 eines jeden Zyklus 10 Minuten nach der Pemetrexed-Infusion einer zweistündigen Infusion von 75 mg/m ² Cisplatin. Jeder Zyklus dauert 21 Tage. Patienten erhalten maximal sechs Zyklen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • PFS gemäß RECIST-Kriterien 1.1 Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • ORR gemäß RECIST-Kriterien 1.1 • Tumorkontrollrate gemäß RECIST-Kriterien 1.1 • OS • Tumorschrumpfung • Gewichtsänderung bezogen auf die Baseline • Änderung des ECOG-PS bezogen auf die Baseline • HRQoL gemessen mit den standardisierten Fragebögen der EORTC QLQ-C30 und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem Lungenkrebsmodul EORTC QLQ-LC13. Endpunkte Husten (QLQ-LC13 Frage 1), Dyspnoe (QLQ-LC13 Fragen 3-5, QLQ-C30 Frage 8) und Schmerzen (QLQ-C30 Fragen 9 und 19, QLQ-LC13 Fragen 10-12).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik von Afatinib • UE (Inzidenz und Intensität) und Veränderungen von Sicherheitslaborparametern. <p>Tumorscans wurden alle sechs Wochen nach Randomisierung durchgeführt. Nach 48 Wochen betrug das Intervall zwölf Wochen. In Deutschland betrug das Intervall nach 18 Wochen neun Wochen bis zur Woche 36, danach zwölf Wochen.</p> <p>HRQoL-Daten wurden am Tag 1 eines jeden Zyklus^c, zum Behandlungsende sowie in der Nachbeobachtungsphase (Follow-up-Period) erhoben. In der reinen Beobachtungsphase (Observational Period), d. h. nach Progression der Erkrankung oder nach Start einer neuen Therapie wurden keine HRQoL-Daten mehr erhoben.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Ausgehend von einer HR von 0,64 (Afatinib/Cisplatin+Pemetrexed) und einer Power von 90% bei einer einseitigen Signifikanzgrenze von 0,025 wurde eine Zahl von 217 PFS-Ereignissen und insgesamt 330 Patienten errechnet. Daher waren 220 Patienten für den Afatinib und 110 Patienten für den Cisplatin+Pemetrexed-Arm geplant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Studienabbruch durch Sponsor, falls</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlussziele nicht erreicht werden. • Informationen über die Sicherheit und/oder Wirksamkeit von Afatinib bekannt werden, die die Fortführung der Studie signifikant beeinflussen können. • Futilitäts-Analysen oder die Empfehlung des DMC einen Abbruch nahelegen. • Protokoll- und GCP-Richtlinienverletzungen auftreten. <p>Studienabbruch durch Patient, falls</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einverständniserklärung • Dokumentierte Krankheitsprogression • Unfähigkeit zur Fortsetzung der Therapie • Protokollverletzung • Diagnose ILD • UE, das Therapieabbruch erforderlich

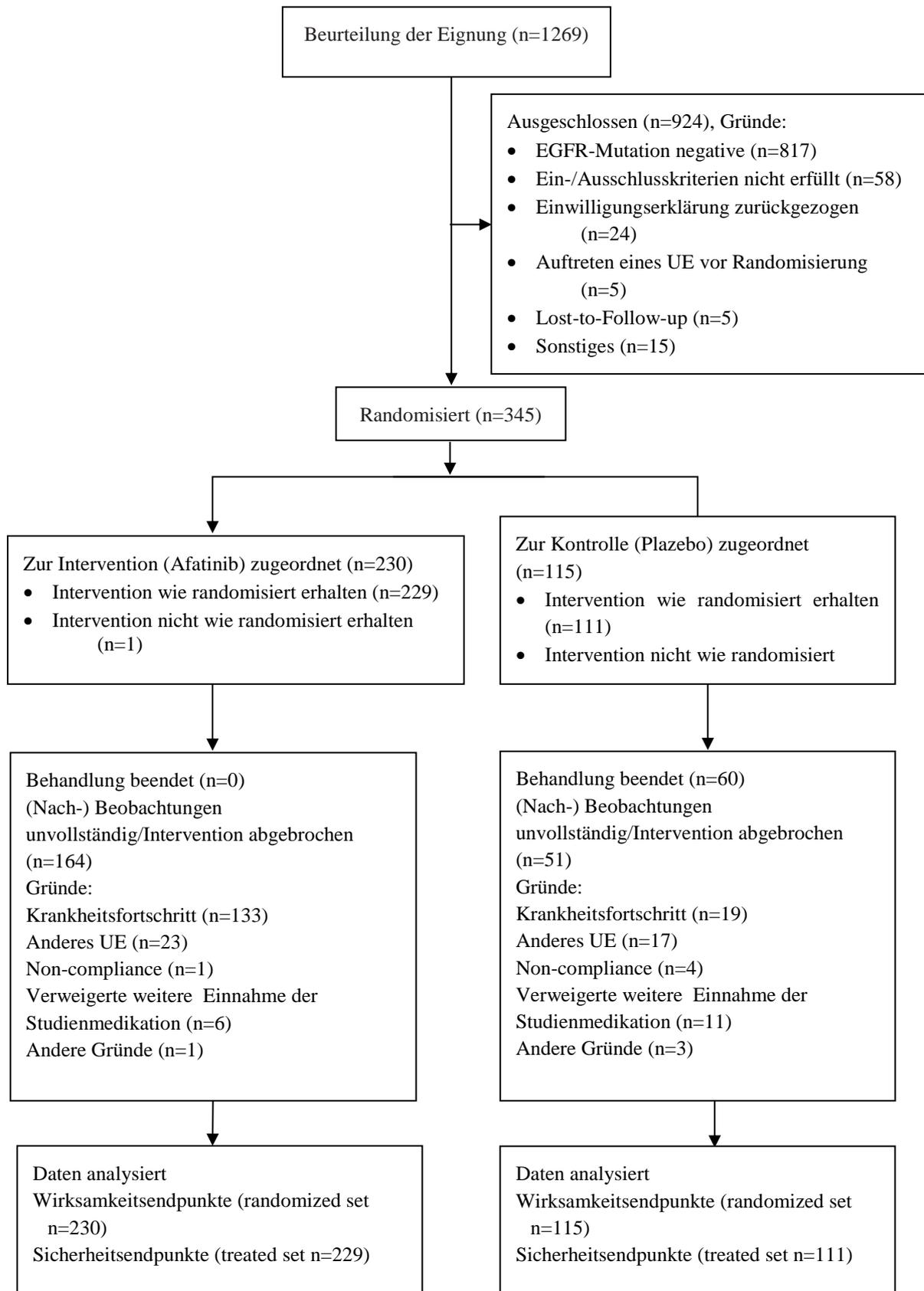
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		macht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe. Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mithilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS und IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	2:1 Randomisierung. Stratifizierung nach EGFR-Mutation (L858R/Del 19/andere) und Ethnizität (asiatisch, nicht-asiatisch)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Der Zugang zum Randomisierungscode wurde auf einen bestimmten Personenkreis beschränkt. Er wurde kontrolliert und dokumentiert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	s. o. Punkt 8a. Die Randomisierung wurde zentral von einer externen Firma durchgeführt, die vom Sponsor die Randomisierungsliste erhielt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Weder die Patienten noch die Behandler waren verblindet. Die Beurteiler des primären Endpunkts waren bezüglich Patient, Behandlung und Erhebungszeitpunkt verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da es sich um eine offene Studie handelt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierungsset (alle Patienten, die randomisiert wurden) • Reduced assay set (Subgruppe des Randomisierungsset, das nur die Patienten mit EGFR-Mutation T790M, Deletion 6223, Deletion 6225 oder L858R enthielt) • Treated set (alle Patienten des Randomisierungsset, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Logrank-Test (zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05) stratifiziert nach EGFR-Mutation (L858R/Del 19/andere) und Ethnizität</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(asiatisch/nicht asiatisch).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stratifizierte logistische Regression der ORR und DC • nichtstratifizierte logistische Regression der ORR und DC in den Subgruppen • stratifizierter logrank-Test für OS • ANCOVA für die Tumorschrumpfung mit Baselinegröße als Kovariable und den Strata als Faktoren (auch für EGFR-Mutationssubgruppen L858R/Del 19/andere) • HRQoL (für die gesamte Population sowie für Subgruppen ECOG-PS (0/1) und Baseline HRQoL Symptome (Ja/Nein) <ul style="list-style-type: none"> ○ stratifizierte logistische Regression für verbessert/nicht verbessert. ○ stratifizierter Logrank-Test für Zeit bis zur Verschlechterung ○ Stratifiziertes Longitudinalmodell für die Veränderung der HRQoL-Werte über die Zeit
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Nicht stratifizierte Analysen für den primären Endpunkt für die Subgruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS (0/1) • Geschlecht (m/w) • Alter (<65/≥65) • Alter (<75/≥75) • Baseline Zielläsionen • EGFR-Mutation (L858R/Del 19/andere) • Ethnizität (asiatisch/nicht asiatisch) • EGFR-Mutation (Del 19/L858R/ Exon 20/L861Q/(G719S/A/C)/T790M/S768I/andere) = alle nachweisbaren EGFR-Mutationen • EGFR-Mutation [häufig (L858R, Del 19)/selten (andere)] • EGFR-Mutation [reduzierte Del 19 (Del 6225, Del 6223)/andere Del 19] • Region (Europa/Nordamerika/Asien/andere) • Ethnie (Kaukasier/Ostasiaten/sonstige Asiaten/andere) • Ethnie (fernostasiatisch/andere) • Rauchverhalten (niemals geraucht/<15 Packungsjahre und beendet >1 Jahr vor Diagnose, andere)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Baseline Gehirnmastasen (Ja / Nein)
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Afatinib Chemotherapie a) 230 115 b) 229 111 c) 230 115
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Vier der fünf Patienten, die randomisiert aber nicht behandelt wurden, entsprachen nicht den Ein- und Ausschlusskriterien, ein Patient des Chemotherapiearms verweigerte die Behandlung.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie (erster Patient rekrutiert): 17. August 2009, letzter Patient aufgenommen am 28. Februar 2011, 1. Datenschnitt vom 09. Februar, 2. Datenschnitt Januar 2013 (von den Zulassungsbehörden geforderte Analyse der OS-Daten), Datum des Reports: 18. Februar 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DC: Disease Control, DMC: Data Monitoring Committee; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); GCP: Good Clinical Practice; HRQoL: Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); ICH: International Conference on Harmonisation; NSCLC: Non-Small-Cell Lung Carcinoma; ORR: Overall Response Rate; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g)

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LUX-Lung 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Afatinib-Monotherapie mit einer Cisplatin+Gemcitabin-Chemotherapie als Erstlinientherapie bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB (mit zytologisch nachgewiesenem Pleura- oder Perikarderguss) oder Stadium IV, bei denen eine EGFR-Mutation vorliegt.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, parallele Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1 (14. Mai 2010)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Das Ausschlusskriterium 21 (Behandlung mit ausgeschlossener Begleitmedikation) gilt nach Amendment 1 für beide Arme der Studie, da der Einwilligungsprozess vor der Randomisierung erfolgt. Die ausgeschlossene Begleitmedikation wurde für Afatinib geändert. <p><u>Amendment 2 (9. Mai 2011)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zwei Screening-Besuche wurden für die Studie festgeschrieben, damit für alle zu erhebenden Daten eine gültige Einwilligungserklärung vorliegt. Die Berichterstattung von UE auch über den HRQoL-Fragebogen wurde genauer spezifiziert. Zeitfenster der Einnahme von Afatinib wurde vergrößert. Die Beobachtungsdauer der Studie wurde festgelegt. Der Fokus der HRQoL Analysen wurde ausgeweitet. RECIST-Kriterien Version 1.1 Informationen im Anhang wurden aktualisiert und weitere Informationen zum Anhang hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Amendment 3 (9. August 2011)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahl der zu randomisierenden Patienten wurde von 330 auf 360 erhöht, um eine adäquate Anzahl an thailändischen und südkoreanischen Patienten in die Studie einzuschließen. <p>Änderungen laut TSAP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um die Interpretation der Ergebnisse zu erleichtern, wurde von einseitiger auf zweiseitige Testung umgestellt. Einseitige und zweiseitige Testung ist identisch, wenn der Effekt positiv für Afatinib ausfällt. • Zusätzliche Zensurierung für die Bestimmung von PFS: Non-PD Patienten mit mehr als einer aufeinanderfolgend fehlenden Bewertung und einer Einstufung als Non-PD nach der fehlenden Bewertung werden als zensuriert zum Zeitpunkt der letzten Non-PD Einstufung angesehen. • Keine Imputation der Zeit bis zur Verschlechterung des HRQoL • Keine Ausweisung der Zeit bis zur Verschlechterung für Gewichts- und ECOG-PS-Änderungen. • Statt Vergleich der UE über einen Zeitraum äquivalent zu 6 Chemotherapiezyklen, sollen belastungsadjustierte UE-Inzidenzdichten berechnet werden. • Eine Liste von prä-spezifizierten UE von besonderem Interesse wurde hinzugefügt. • Der Fokus der Analysen von Laborwerten wurde verändert. • Weitere Details zum zeitlichen Ablauf der statistischen Analysen wurden hinzugefügt. <p>Änderungen nach Entblindung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für einen Patienten wurde fehlerhaft eine Protokollverletzung dokumentiert. Dieser Patient wurde aus der Liste der Patienten mit Protokollverletzung entfernt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Pathologisch bestätigte Diagnose eines Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB (mit zytologisch nachgewiesenem, malignem Pleura- oder Perikarderguss) oder im Stadium IV. Patienten mit gemischter Histologie sind zulässig, wenn ein Adenokarzinom die vorherrschende Histologie ist. 2. EGFR-Mutation, bestätigt durch zentrale Laboranalyse von biopsiertem Tumormaterial 3. Messbare Krankheit gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 4. ECOG-PS 0-1 5. Alter ≥ 18 Jahre 6. Lebenserwartung von mindestens drei Monaten 7. Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach ICH-GCP Richtlinien <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frühere Chemotherapie wegen rezidiviertem und/oder metastasiertem NSCLC. Neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie ist erlaubt, wenn seit dem Ende der Chemotherapie und der Randomisierung mindestens 12 Monate vergangen sind. 2. Frühere Behandlung mit auf EGFR zielenden kleinen Molekülen oder Antikörpern. 3. Strahlentherapie oder chirurgischer Eingriff (außer Biopsie) innerhalb vier Wochen vor der Randomisierung. 4. Aktive Metastasen im Gehirn (als stabil für <4 Wochen definiert und/oder symptomatisch und/oder Behandlung mit Antikonvulsiva oder Steroiden erfordernd und/oder Meningeosis carcinomatosa [Ausbreitung von Tumorzellen in den weichen Hirnhäuten]). 5. Jede andere gegenwärtige oder in den letzten fünf Jahren diagnostizierte Krebserkrankung (außer nicht melanomatöser Hautkrebs und Zervikalkarzinom <i>in situ</i>).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 6. Bekannte präexistente ILD. 7. Bedeutsame oder kürzlich akute gastrointestinale Beschwerden mit Diarrhoe als einem Hauptsymptom. 8. Klinisch relevante kardiovaskuläre Abnormalitäten in den letzten sechs Monaten vor der Randomisierung. 9. Ruhe-Ejektionsfraktion der linken Herzkammer von weniger als 50%. 10. Jede andere Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes entweder die Sicherheit des Patienten gefährden oder mit der Evaluation der Sicherheit des Medikamentes interferieren würde. 11. Anzahl von Neutrophilen <1.500/mm³ 12. Thrombozytenzahl <100.000/mm³ 13. Kreatinin-Clearance <60 mL/min oder Serumkreatin >1,5-fache der oberen Grenze des Normalwertes 14. Bilirubin >1,5-fache der oberen Grenze des Normalwertes 15. AST oder ALT >3-fache der oberen Grenze des Normalwertes (wenn bedingt durch Lebermetastasen >5-fache der oberen Grenze des Normalwertes) 16. Gebärfähige Frauen oder zeugungsfähige Männer, die keine medizinisch akzeptable Methode der Kontrazeption während der Studie einsetzen wollen. 17. Schwangerschaft oder Stillzeit. 18. Patienten, die nicht zur Compliance mit dem Protokoll fähig sind. 19. Aktive Hepatitis B oder C Infektion oder bekannter Träger des HI Virus. 20. Bekannter oder vermuteter Drogen- oder Alkoholmissbrauch. 21. Bedarf an Behandlung mit ausgeschlossener Begleitmedikation 22. Jede Kontraindikation für eine Therapie mit Gemcitabin, Cisplatin oder Dexamethason. 23. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Afatinib oder sonstige Bestandteile der Studienmedikation. 24. Einnahme anderer experimenteller Medikation innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Oligonationale, multizentrische Studie mit 36 Zentren in drei Ländern Asiens (China, Südkorea, Thailand)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Afatinib:</u> Einmal täglich (<i>q. d.</i>) oral verabreichte Filmtabletten mit 40 mg. Mögliche Dosiserhöhung auf 50 mg <i>q. d.</i> und Dosisverringerung auf (gegebenenfalls) 40 mg <i>q. d.</i>, 30 mg <i>q. d.</i> und 20 mg <i>q. d.</i> als je eine Filmtablette entsprechend dem Dosis-Anpassungsplan im Prüfplan. Ein Zyklus besteht aus 21 Tagen. Dosisgabe bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablem UE oder Auftreten anderer Gründe, die einen Abbruch nötig machen.</p> <p><u>Gemcitabin+Cisplatin:</u> Intravenöse Infusion von Gemcitabine (1000 mg/m²) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) an Tag 1 und Gemcitabine (1000 mg/m²) an Tag 8 in jedem Zyklus. Ein Zyklus besteht aus 21 Tagen. Die Patienten sollen 6 Zyklen durchlaufen, sofern keine Krankheitsprogression oder inakzeptable UE auftreten und sofern weder der Patient noch der Prüfarzt einen Abbruch verlangen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS gemäß RECIST-Kriterien 1.1 <p>Sekundäre Key-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR (CR/PR gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.1) • Krankheitskontrolle: Patienten, die objektiv auf die Behandlung ansprechen oder stabil bleiben (SD) gemäß RECIST-Kriterien, Version 1.1 • OS <p>Weitere sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorschrumpfung • Gewichtsänderung bezogen auf die Baseline • Änderung des ECOG-PS bezogen auf die Baseline • HRQoL gemessen mit den standardisierten Fragebögen der EORTC QLQ-C30 und dem Lungenkrebsmodul QLQ-LC13. Endpunkte Husten (QLQ-LC13)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Frage 1), Dyspnoe (QLQ-LC13 Fragen 3-5, QLQ-C30 Frage 8) und Schmerzen (QLQ-C30 Fragen 9 und 19, QLQ-LC13 Fragen 10-12)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik von Afatinib • Sicherheit von Afatinib: Inzidenz und Intensität von UE und Sicherheitslaborparametern
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht relevant.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ausgehend von einer HR von 0,64 (Afatinib/Kontrolle) und einer Power von 90% bei einer einseitigen Signifikanzgrenze von 0,025 wurde eine Zahl von 217 PFS-Ereignissen errechnet. Daher waren 240 Patienten für den Afatinib- und 120 Patienten für den Gemcitabin+Cisplatin-Arm geplant. Die Anzahl der zu randomisierenden Patienten wurde durch Protokoll-Amendment 3 von 330 auf 360 Patienten erhöht, um eine adäquate Anzahl an thailändischen und südkoreanischen Patienten in die Studie einzuschließen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Studienabbruch durch Sponsor, falls</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlussziele nicht erreicht werden • Informationen über die Sicherheit und/oder Wirksamkeit von Afatinib bekannt werden, die die Fortführung der Studie signifikant beeinflussen können • Empfehlung des DMC, die einen Abbruch nahelegt. • Protokoll- /GCP-Richtlinienverletzungen auftreten oder ein Zentrum/Prüfarzt den Vertrag verletzt, so dass die sachgemäße Durchführung der Studie gestört wurde. <p>Studienabbruch durch Patient, falls</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rücknahme der Einverständniserklärung • Dokumentierte Krankheitsprogression • Unfähigkeit zur Fortsetzung der Therapie • Protokollverletzung • Diagnose ILD • UE, das Therapieabbruch

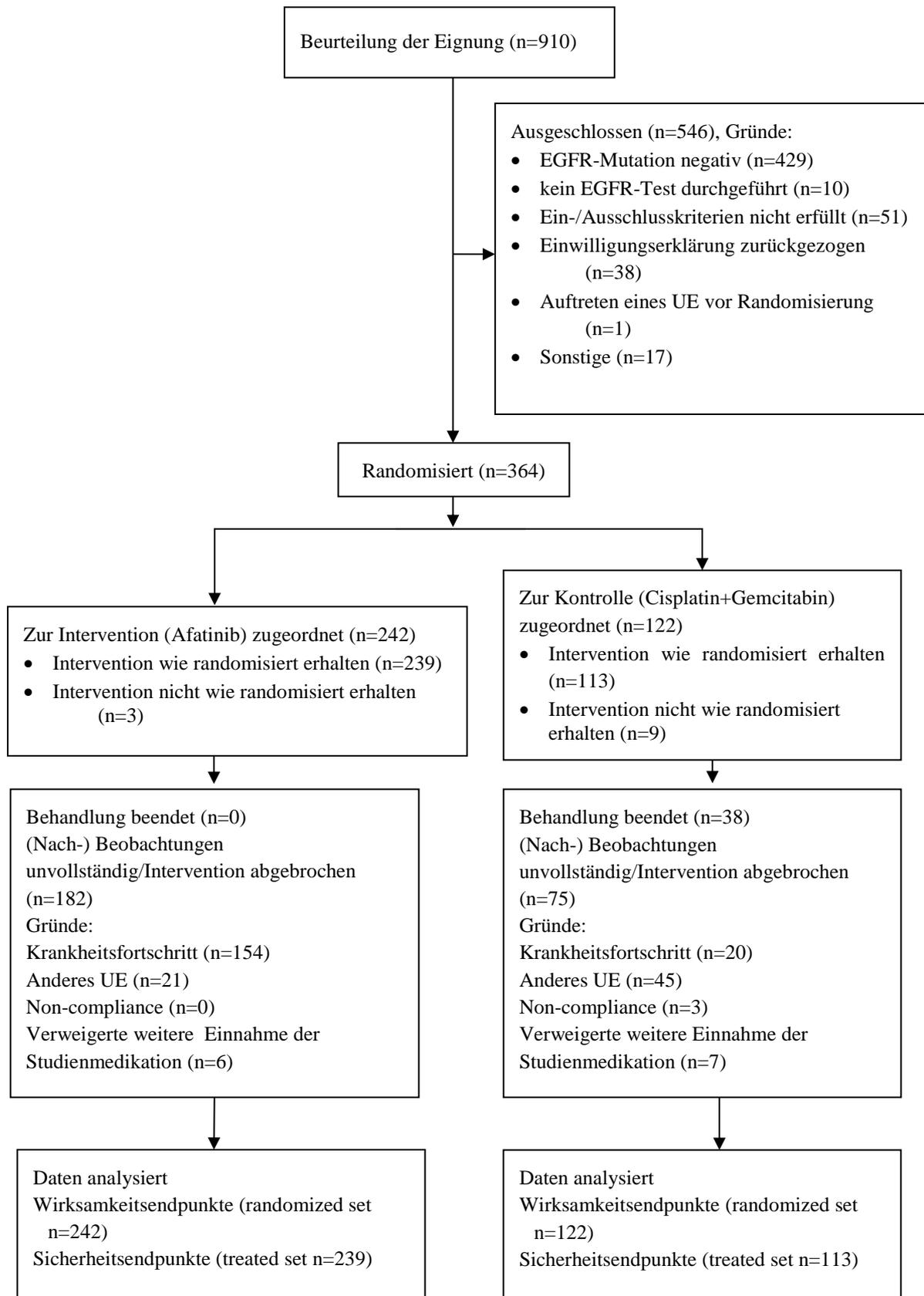
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erforderlich macht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe. Zuteilung von Medikationsnummern erfolgte mithilfe eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS und IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	2:1 Randomisierung. Stratifizierung nach EGFR-Mutation (L858R, Del 19, andere)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	s. o. Punkt 8a. Der Zugang zum Randomisierungscode wurde auf Personen beschränkt, die nicht unmittelbar an der Studie arbeiten und wurde vom IVRS Auftragnehmer kontrolliert.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	s. o. Punkt 8a. Die Randomisierung wurde zentral von einer externen Firma durchgeführt, die vom Sponsor die Randomisierungsliste erhielt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Weder a) die Patienten noch b) die Behandler waren verblindet. Die Beurteiler des primären Endpunkts waren bezüglich Patient, Behandlung und Erhebungszeitpunkt verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da es sich um eine offene Studie handelt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierungsset (alle Patienten, die randomisiert wurden) • Treated set (alle Patienten des Randomisierungsset, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) <p><u>Analyse des primären Endpunkts:</u> Logrank-Test (zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05) stratifiziert nach EGFR-Mutation (L858R/Del 19/andere)</p> <p><u>Analyse sekundärer Key-Endpunkte:</u> Bei signifikantem Unterschied zwischen Treatment- und Kontrollarm bezüglich des primären Endpunkts, wurden zusätzlich statistische Tests für die sekundären Key-Endpunkte durchgeführt. Zur Vermeidung des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Typ 1 Fehlers, wurde ein geschlossenes Testverfahren verwendet bei dem jeder sekundärer Key-Endpunkt nur dann confirmatorisch getestet wurde, wenn der vorherige Endpunkt statistisch signifikant war. Die sekundären Key-Endpunkte wurden in der folgenden Reihenfolge getestet: ORR, Krankheitskontrolle, OS</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: nach EGFR-Mutation stratifizierte logistische Regression • OS: nach EGFR-Mutation stratifizierter logrank Test <p><u>Analyse weiterer sekundärer Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumorschrumpfung: Ancova mit Baselinegröße als Kovariable und dem Stratum EGFR-Mutation (L858R/Del 19/andere) als Faktor • Gewichtsänderung/Änderung im ECOG-PS: descriptive summary statistics • HRQoL: <ul style="list-style-type: none"> ○ stratifizierte logistische Regression für verbessert/nicht verbessert ○ Logrank-Test für Zeit bis zur Verschlechterung ○ Stratifiziertes Longitudinalmodell (mixed effects Wachstumskurven Modelle) für die Veränderung der HRQoL-Werte über die Zeit
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Nicht stratifizierte Analysen für den primären Endpunkt für die Subgruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-PS (0/1) • Geschlecht (m/w) • Alter (<65/≥65) • Baseline Summe der Zielläsionen • EGFR-Mutation (L858R/Del 19, L858R, Del 19, andere) • Rauchverhalten (niemals geraucht/<15 Packungsjahre und beendet >1 Jahr vor Diagnose, andere) • Baseline Gehirnmastasen (Ja / Nein)
-	Resultate	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Afatinib: a) 242 Patienten b) 239 Patienten c) 242 Patienten Gemcitabin+Cisplatin Chemotherapie: a) 122 Patienten b) 113 Patienten c) 122 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zwölf Patienten wurden nicht behandelt. Im Afatinib-Arm entsprachen drei Patienten nicht den Ein- und Ausschlusskriterien und neun Patienten lehnten die Behandlung nach offener Zuweisung in den Chemotherapie Arm ab.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 27. April 2010 (erster Patient eingeschrieben); letzter Patient randomisiert: 16. November 2011; Datenschnitt für primäre Analysen: 29. Oktober 2012; Datum des Berichts: 24. April 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); GCP: Good Clinical Practice; HRQoL: Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); ICH: International Conference on Harmonisation; NSCLC: Non-Small-Cell Lung Carcinoma; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD: Progressive Disease; PFS: Progression-free Survival; PR: Partial Response (partiell Ansprechen); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SD: Stable Disease; UE: unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h)

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für LUX-Lung 3 Studie

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: LUX-Lung 3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1200.32 (1st interim report). Appendices: Protocol and Amendments 1 and 2. 2012	LUX-Lung 3: Protocol and Amendments 1 and 2
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Protocol 1200.32 Amendment 3. 2012	LUX-Lung 3: Amendment 3
Boehringer Ingelheim. Trial Statistical Analysis Plan 1200.32. 1st Revision. 2012	LUX-Lung 3: TSAP
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1200.32 (1st interim report): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. 2012	LUX-Lung 3: CTR

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie hat aufgrund der inhärenten Unterschiede in der Verabreichung der Studienmedikation (Afatinib: orale Tabletteneinnahme; Chemotherapie: Infusion) ein offenes Design.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist aufgrund der inhärenten Unterschiede in der Verabreichung der

Studienmedikation (Afatinib: orale Tabletteneinnahme; Chemotherapie: Infusion)
als offen anzusehen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der objektiven Feststellbarkeit des Endpunkts OS ist jedoch von keiner Verzerrung auszugehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein

Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Cross-over, Folgetherapien

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Cross-over, Folgetherapien

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde sowohl durch den Prüfarzt als auch durch eine zentrale und unabhängige Beurteilung erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrare**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es erfolgte eine zentrale und unabhängige Begutachtung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
durch Zensierungen und die Verletzung dieser Methode zugrundeliegender
Annahme (wie z. B. konstanter Hazards) können sich Verzerrungen ergeben

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Auch wenn Beobachtungszeit-adjustierte Verfahren für die Analyse verwendet wurden, um variierenden Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen Rechnung zu tragen, so ist die Verletzung notwendiger Annahmen solcher Methoden (wie z. B. konstante Hazards) nicht ausgeschlossen.

Tabelle 4-150 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für LUX-Lung 6 Studie

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: LUX- Lung 6

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Protocol 1200.34, Final, 22 Jan 2010	LUX-Lung 6: Protocol
Boehringer Ingelheim. Trial Statistical Analysis Plan 1200.34. 1st Revision. 2012	LUX-Lung 6: TSAP
Boehringer Ingelheim, Clinical Trial Report (Primary Analysis), Trial No: 1200.34, Document No: U13-1625-01, Berichtsdatum: 24 April. 2013	CTR LUX-Lung 6

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe.

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist aufgrund der inhärenten Unterschiede in der Verabreichung der Studienmedikation (Afatinib: orale Tabletteneinnahme; Chemotherapie: Infusion) als offen anzusehen.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist aufgrund der inhärenten Unterschiede in der Verabreichung der Studienmedikation (Afatinib: orale Tabletteneinnahme; Chemotherapie: Infusion) als offen anzusehen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

- *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
- *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
- *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Gesamtüberleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der objektiven Feststellbarkeit des Endpunkts OS ist jedoch von keiner Verzerrung auszugehen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

 ja **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Cross-over, Folgetherapien

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Cross-over, Folgetherapien

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde sowohl durch den Prüfarzt als auch durch eine zentrale und unabhängige Beurteilung erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es erfolgte eine zentrale und unabhängige Begutachtung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Durch Zensierungen und die Verletzung dieser Methode zugrundeliegender
Annahme (wie z. B. konstanter Hazards) können sich Verzerrungen ergeben

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben. Auch wenn Beobachtungszeit-adjustierte Verfahren für die Analyse verwendet wurden, um variierenden Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen Rechnung zu tragen, so ist die Verletzung notwendiger Annahmen solcher Methoden (wie z. B. konstante Hazards) nicht ausgeschlossen.
