

## Afatinib: Zusatznutzen vom Mutationsstatus abhängig

**Afatinib: Zusatznutzen vom Mutationsstatus abhängig** Seit September 2013 ist Afatinib (Handelsname GIOTRIF) zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGF-Rezeptor-Mutationen, die noch nicht mit einem EGF-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI) behandelt wurden. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat mit einer frühen Nutzenbewertung gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) überprüft, ob dieser neue Wirkstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen bietet. Nur für nicht vorbehandelte Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 oder 1) lagen verwertbare Daten vor. Demnach gibt es bei Trägern der EGFR-Mutation Del19 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und bei unter 65-jährigen Trägern der Mutation L858R einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Afatinib. Bei Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ermittelte das Institut dagegen einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen gegenüber der Vergleichstherapie. Für vorbehandelte Patienten legte der pharmazeutische Unternehmer keine relevanten Daten vor. Nur bei aktivierenden Rezeptormutationen angezeigt ist ein sogenanntes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom lokal fortgeschritten oder hat es bereits Absiedlungen (Metastasen) gebildet, kann es u. U. nicht mehr operativ entfernt werden. Neue Wirkstoffe wie Tyrosinkinase-Inhibitoren sollen dann spezifisch die Wachstumssignale unterbrechen, die Rezeptoren an der Oberfläche von Tumorzellen empfangen und ins Zellinnere weiterleiten. Wie gut Patienten auf solche Substanzen ansprechen, hängt unter anderem davon ab, ob in ihren Tumorzellen bestimmte Mutationen aufgetreten sind, die die Rezeptoren aktivieren. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Afatinib ist nur für die Behandlung von Patienten zugelassen, in deren Gewebeproben aktivierende Mutationen im EGFR-Gen nachgewiesen wurden. Mehrere Patientengruppen und Vergleichstherapien Je nach Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten und nach ihrem Allgemeinzustand (eingeteilt nach dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, kurz ECOG-PS) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt: Bei nicht vorbehandelten Patienten sollte Afatinib entweder mit einem anderen Tyrosinkinase-Inhibitor (Gefitinib oder Erlotinib) oder - wenn sie den ECOG-PS 0 oder 1 hatten - mit einer Kombinations-Chemotherapie mit Cisplatin und einem Drittgenerationszytostatikum verglichen werden. Bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-PS 2, also schlechterem Allgemeinzustand, sollte der neue Wirkstoff mit dem Drittgenerationszytostatikum Gemcitabin verglichen werden. Für Patienten, die bereits mindestens eine Chemotherapie hinter sich hatten, waren ebenfalls Gefitinib oder Erlotinib als Vergleichstherapie vorgesehen. Nur Daten für nicht vorbehandelte Patienten Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier Daten aus einer einzigen randomisierten kontrollierten Studie eingereicht (LUX-Lung 3). Deren nicht vorbehandelte Teilnehmerinnen und Teilnehmer hatten zu Beginn den ECOG-PS 0 oder 1 und wurden entweder mit Afatinib oder mit einer Kombination aus Cisplatin und dem Drittgenerationszytostatikum Pemetrexed behandelt. Der Ansicht des Herstellers, dass sich die Ergebnisse der Studie LUX-Lung 3 auch auf nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 übertragen lassen, folgt das IQWiG nicht. Für vorbehandelte Patienten legte der Hersteller Daten aus einer einarmigen Studie vor, die aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind, einen Zusatznutzen zu bewerten. Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 sowie für chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten ist somit der Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Unterschiedliche Behandlungsdauern erschweren Interpretation In der Studie LUX-Lung 3 wurde Afatinib so lange einmal täglich verabreicht, bis die Krankheit fortschritt (Progression), die Therapie nicht mehr vertragen wurde oder Arzt oder Patient einen Behandlungsabbruch verlangten. Auch die Vergleichstherapie "Cisplatin mit Pemetrexed" konnte vorzeitig abgebrochen werden, sie kam aber höchstens über sechs Zyklen zu je 21 Tagen zur Anwendung. Dies führte zu deutlichen Unterschieden in den medianen Behandlungsdauern zwischen dem Afatinib-Arm (336 Tage) und dem Vergleichsarm (105 Tage). Die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu Symptomen und Lebensqualität war dadurch eingeschränkt. Die Daten zu Nebenwirkungen waren so unsicher, dass nur qualitative Aussagen getroffen werden konnten. Auf den EGFR-Mutationsstatus kommt es an Der Effekt von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG PS 0 oder 1 hängt davon ab, welche EGFR-Mutation in den Tumoren der Patienten vorliegt. Für Betroffene mit einer Del19-Mutation ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, denn beim Gesamtüberleben schneidet Afatinib besser ab als die Kombinations-Chemotherapie, und bei der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität überwiegen - teilweise altersabhängig - die positiven Effekte. Bei einer L858R-Mutation zeigt sich im Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Effekt. Aber für Patienten unter 65 Jahren überwiegen bei den Symptomen und der Lebensqualität insgesamt die Vorteile von Afatinib, woraus für diese Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen resultiert. Haben die Patienten dagegen eine andere EGFR-Mutation als Del19 oder L858R, weisen die Studiendaten darauf hin, dass sie von Afatinib einen geringeren Nutzen haben als von der Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed. G-BA beschließt über Ausmaß des Zusatznutzens Die Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung, das der G-BA leitet. Nach der Publikation von Herstellerdossier und Dossierbewertung führt der G-BA ein Stufenverfahren durch, das ergänzende Informationen liefert und in der Folge zu einer veränderten Nutzenbewertung führen kann. Der G-BA trifft einen Beschluss über das Ausmaß des Zusatznutzens, der die frühe Nutzenbewertung abschließt. Einen Überblick über die Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG gibt eine Kurzfassung. Auf der vom IQWiG herausgegebenen Website Gesundheitsinformation.de finden Sie zudem eine allgemeinverständliche Kurzinformation. Auf der Website des G-BA sind sowohl allgemeine Informationen zur Nutzenbewertung nach 35a SGB V als auch zur Bewertung von Afatinib zu finden. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Dillenburger Str. 27 51105 Köln Telefon: +49 (0) 221 - 35685 - 0 Telefax: +49 (0) 221 - 35685 - 1 Mail: info@iqwig.de URL: http://www.iqwig.de

## Pressekontakt

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

51105 Köln

iqwig.de  
info@iqwig.de

## Firmenkontakt

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

51105 Köln

iqwig.de  
info@iqwig.de

Qualität und Wirtschaftlichkeit - das sind zwei entscheidende Faktoren für ein gutes und leistungsfähiges Gesundheitswesen. Um dieses Ziel zu erreichen ist es wichtig, die Vor- und Nachteile medizinischer Leistungen für Patienten und Patientinnen objektiv zu überprüfen