

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-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	61
4.2.1 Fragestellung.....	62
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	65
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	72
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	72
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	73
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	75
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	75
4.2.5 Informationssynthese und –analyse.....	78
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	78
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	79
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	98
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	99
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	100
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	105
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	108
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	115
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	118
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	122
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	125
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	144
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	146
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	147
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	148
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	154
4.3.1.3.1.3 Objektive Ansprechrate – RCT.....	159
4.3.1.3.1.4 Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 – RCT.....	162

4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	187
4.3.1.3.1.6	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – RCT	197
4.3.1.3.1.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT	201
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT	204
4.3.1.3.1.9	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT	206
4.3.1.3.1.10	Besondere Nebenwirkungen – RCT	209
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	218
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zu OS, PFS, ORR	223
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zur Symptomatik	237
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ..	293
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse zu unerwünschten Ereignissen	318
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zu besonderen Nebenwirkungen	330
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	349
4.3.2	Weitere Unterlagen	360
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	360
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	360
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	360
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	361
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	361
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	363
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	363
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	364
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	364
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	365
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	367
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	368
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	369
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	370
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	370
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	371
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	372
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	372
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	372
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	374
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	376
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Studien für weitere Untersuchungen ..	377
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	379
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	379
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	383
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	384
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	385
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	386
4.3.2.3.3.3	Objektive Ansprechrate – weitere Untersuchungen	388

4.3.2.3.3.4	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	390
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	392
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	398
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	399
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	401
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	403
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	446
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	447
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	447
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	447
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	447
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	448
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	449
4.7	Referenzliste.....	452
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		467
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		481
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		486
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		489
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		534
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		563

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Afatinib.....	23
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen: Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie); ECOG-PS 0-1.....	37
Tabelle 4-3: Anwendungssituation und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	63
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Afatinib	69
Tabelle 4-5: Übersicht der Patientencharakteristika der zur Nutzenbewertung verwendeten Studien	81
Tabelle 4-6: Besondere Nebenwirkungen ausgewählt anhand der entsprechenden Fachinformationen	83
Tabelle 4-7: Häufigkeit der Initialsymptome bei Lungenkarzinomen.....	93
Tabelle 4-8: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Afatinib.....	102
Tabelle 4-9: Im Dossier nicht im Detail dargestellte Subgruppenmerkmale für Afatinib.....	103
Tabelle 4-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin.....	109
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1289
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; LUX-Lung 3 Studie	132
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; LUX-Lung 6 Studie	133
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; LUX-Lung 3 Studie	134
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; LUX-Lung 6 Studie	135

Tabelle 4-21: Mutationstypen der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; LUX-Lung 3 Studie	136
Tabelle 4-22: Mutationstypen der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; LUX-Lung 6 Studie	137
Tabelle 4-23: Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen im Afatinib-Behandlungsarm der Studien LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 (Yang et al., 2013a).....	138
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-26: Operationalisierung der Zielgröße Gesamtüberleben	148
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-28: Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation.....	150
Tabelle 4-29: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	151
Tabelle 4-30: Operationalisierung progressionsfreies Überleben.....	154
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-32: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	156
Tabelle 4-33: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate	159
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für objektive Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-35: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	160
Tabelle 4-36: Operationalisierung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13.....	162
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-38: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	166
Tabelle 4-39: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	168
Tabelle 4-40: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	170

Tabelle 4-41: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	172
Tabelle 4-42: 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, PFS-Datenschnitt).....	174
Tabelle 4-43: 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, PFS-Datenschnitt).....	176
Tabelle 4-44: 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, OS-Datenschnitt)	179
Tabelle 4-45: 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, OS-Datenschnitt)	181
Tabelle 4-46: Ausgangswerte der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	183
Tabelle 4-47: Ausgangswerte der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	184
Tabelle 4-48: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	187
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	189
Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	191
Tabelle 4-52: 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, PFS-Datenschnitt).....	192
Tabelle 4-53: 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, OS-Datenschnitt)	194
Tabelle 4-54: Ausgangswerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	195
Tabelle 4-55: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, anhand des EQ-5D UK Utility Scores sowie der EQ-VAS Skala aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	196
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtrate unerwünschter Ereignisse....	197

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-58: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	200
Tabelle 4-59: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE).....	201
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-61: Ergebnisse zu Inzidenzdichten SUE aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	202
Tabelle 4-62: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ...	204
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-64: Ergebnisse zu UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	205
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE	206
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	207
Tabelle 4-67: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	207
Tabelle 4-68: Operationalisierung von besonderen Nebenwirkungen	209
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für besondere Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-70: Ergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	211
Tabelle 4-71: Ergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	215
Tabelle 4-72: Anzahl der zu erwartenden zufällig signifikanten Ergebnisse von Interaktionstests.....	222
Tabelle 4-73: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte OS, PFS und ORR aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	223
Tabelle 4-74: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der LUX-Lung 3 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	225
Tabelle 4-75: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der LUX-Lung 6 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	229
Tabelle 4-76: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 3 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	232

Tabelle 4-77: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 6 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	233
Tabelle 4-78: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt objektive Ansprechrates in der LUX-Lung 3 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie).....	235
Tabelle 4-79: Aktivität von Afatinib bei Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen (Yang et al., 2013a).....	236
Tabelle 4-80: 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, PFS-Datenschnitt)	238
Tabelle 4-81: 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, PFS-Datenschnitt).....	242
Tabelle 4-82: 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, PFS-Datenschnitt).....	244
Tabelle 4-83: 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, OS-Datenschnitt)	245
Tabelle 4-84: 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, OS-Datenschnitt)	247
Tabelle 4-85: 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, OS-Datenschnitt)	249
Tabelle 4-86: 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, PFS-Datenschnitt)	251
Tabelle 4-87: 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, PFS-Datenschnitt).....	257
Tabelle 4-88: 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, PFS-Datenschnitt).....	260

Tabelle 4-89: 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, OS-Datenschnitt).....	261
Tabelle 4-90: 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, OS-Datenschnitt)	262
Tabelle 4-91: 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, OS-Datenschnitt)	265
Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für die Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	266
Tabelle 4-93: 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, PFS-Datenschnitt)	271
Tabelle 4-94: 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, PFS-Datenschnitt)	273
Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für die Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	274
Tabelle 4-96: 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, OS-Datenschnitt)	275
Tabelle 4-97: 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, OS-Datenschnitt)	277
Tabelle 4-98: 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, PFS-Datenschnitt)	279
Tabelle 4-99: 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, PFS-Datenschnitt).....	285
Tabelle 4-100: 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, PFS-Datenschnitt).....	287
Tabelle 4-101: 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, OS-Datenschnitt).....	289
Tabelle 4-102: 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, OS-Datenschnitt).....	290
Tabelle 4-103: 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, OS-Datenschnitt).....	292
Tabelle 4-104: 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, PFS-Datenschnitt).....	294
Tabelle 4-105: 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, PFS-Datenschnitt).....	298
Tabelle 4-106: 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, PFS-Datenschnitt).....	300
Tabelle 4-107: 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, OS-Datenschnitt).....	301
Tabelle 4-108: 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, OS-Datenschnitt).....	302
Tabelle 4-109: 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, OS-Datenschnitt).....	304
Tabelle 4-110: 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, PFS-Datenschnitt).....	306
Tabelle 4-111: 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, PFS-Datenschnitt).....	310
Tabelle 4-112: 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, PFS-Datenschnitt).....	312
Tabelle 4-113: 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, OS-Datenschnitt).....	313
Tabelle 4-114: 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, OS-Datenschnitt)	314
Tabelle 4-115: 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, OS-Datenschnitt)	316
Tabelle 4-116: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D UK Utility Score aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	317
Tabelle 4-117: 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)	318
Tabelle 4-118: p-Werte der Interaktionstests für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) (PFS-Datenschnitt)	319
Tabelle 4-119: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	322
Tabelle 4-120: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)	323
Tabelle 4-121: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	323
Tabelle 4-122: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	324
Tabelle 4-123: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Strata (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	325
Tabelle 4-124: p-Werte der Interaktionstests für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	326

Tabelle 4-125: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	327
Tabelle 4-126: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	327
Tabelle 4-127: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	328
Tabelle 4-128: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	328
Tabelle 4-129: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	329
Tabelle 4-130: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	330
Tabelle 4-131: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt besondere Nebenwirkungen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	331
Tabelle 4-132: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	334
Tabelle 4-133: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)	335
Tabelle 4-134: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)	336
Tabelle 4-135: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	337
Tabelle 4-136: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt).....	338
Tabelle 4-137: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Ethnie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)	339
Tabelle 4-138: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt besondere Nebenwirkungen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	340
Tabelle 4-139: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	343
Tabelle 4-140: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	344

Tabelle 4-141: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt). 345	345
Tabelle 4-142: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	346
Tabelle 4-143: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	348
Tabelle 4-144: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Ethnie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)	349
Tabelle 4-145: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	361
Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	361
Tabelle 4-147: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	362
Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	362
Tabelle 4-149: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	362
Tabelle 4-150: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	365
Tabelle 4-151: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	365
Tabelle 4-152: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	368
Tabelle 4-153: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	369
Tabelle 4-154: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	370
Tabelle 4-155: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	370
Tabelle 4-156: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	371
Tabelle 4-157: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen.....	373
Tabelle 4-158: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für weitere Untersuchungen	374
Tabelle 4-159: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	377
Tabelle 4-160: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	378

Tabelle 4-161: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	380
Tabelle 4-162: Charakterisierung der Studienpopulation in der Zweitlinie – LUX-Lung 2..	382
Tabelle 4-163: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – weitere Untersuchungen.....	384
Tabelle 4-164: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	385
Tabelle 4-165: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen.....	387
Tabelle 4-166: Operationalisierung der objektiven Ansprechrate – weitere Untersuchungen.....	389
Tabelle 4-167: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen	389
Tabelle 4-168: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	390
Tabelle 4-169: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen	391
Tabelle 4-170: Subgruppenergebnisse zum Gesamtüberleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen	393
Tabelle 4-171: Subgruppenergebnisse zum progressionsfreien Überleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen	394
Tabelle 4-172: Subgruppenergebnisse zur objektiven Ansprechrate in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen.....	395
Tabelle 4-173: Subgruppenergebnisse nach Alter zu unerwünschten Ereignissen in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen.....	396
Tabelle 4-174: Subgruppenergebnisse nach Geschlecht zu unerwünschten Ereignissen in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen.....	397
Tabelle 4-175: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	446
Tabelle 4-176: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen.....	450
Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LUX-Lung 2	534
Tabelle 4-178 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LUX-Lung 3	544
Tabelle 4-179 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LUX-Lung 6	553
Tabelle 4-180 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die LUX-Lung 3 Studie	564
Tabelle 4-181 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die LUX-Lung 6 Studie	573

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib	121
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (LUX-Lung 3 Studie, OS-Datenschnitt)	153
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (LUX-Lung 6 Studie, OS-Datenschnitt)	153
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS (LUX-Lung 3 Studie, PFS-Datenschnitt) .	157
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS (LUX-Lung 6 Studie, PFS- Datenschnitt) .	158
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata L858R (LUX-Lung 3 Studie, OS-Datenschnitt)	227
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata Del 19 (LUX-Lung 3 Studie, OS-Datenschnitt)	227
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata seltene EGFR-Mutationen (LUX-Lung 3 Studie, OS-Datenschnitt)	228
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata L858R (LUX-Lung 6 Studie, OS-Datenschnitt)	230
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata Del 19 (LUX-Lung 6 Studie, OS-Datenschnitt)	230
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata seltene EGFR-Mutationen (LUX-Lung 6 Studie, OS-Datenschnitt)	231
Abbildung 4-13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib.....	367
Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib.....	376
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen.....	386
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen.....	388

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BI	Boehringer Ingelheim
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Del 19	Deletion 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
EORTC QLQ	EORTC Quality of Life Group (Studiengruppe für Lebensqualität)
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)
EQ-VAS	EuroQoL-Visual Analogue Scale
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU-CTR	European Union-Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HTA	Health Technology Assessment
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

Abkürzung	Bedeutung
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
MWD	Mittelwertdifferenz
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)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
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.

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.

Einleitung

Mit Afatinib (Giotrif[®]) – als erstem zugelassenen irreversiblen ErbB (V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog)-Familienblocker – steht für eine molekular charakterisierte Population von Patienten mit aktivierenden EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor [epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor]-Mutationen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer [NSCLC]) ein neuartiges und spezifisches Therapieprinzip zur Verfügung. Afatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der irreversibel an seine Zielstrukturen bindet und auf diese Weise alle aktiven Mitglieder der ErbB-Rezeptorfamilie (EGFR, ErbB2 und ErbB4) direkt und ErbB3 indirekt blockiert. 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.

Im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Afatinib kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 8. Mai 2014 zu nachfolgendem Ergebnis (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014e):

1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-PS (Performance Status [Allgemeinzustand]) 0 oder 1:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin+Pemetrexed:

a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del 19 (Deletion im Exon 19):

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R (Substitution von Leucin [L] gegen Arginin [R] an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins [Tyrosinkinase-Domäne] aufgrund einer Punktmutation im Exon 21):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

c) Patientengruppe mit seltenen¹ EGFR-Mutationen:

Hinweis für einen geringeren Nutzen

2) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance Status 2:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ In den Studienberichten der LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie auch als „andere“ EGFR-Mutationen bezeichnet, im Folgenden immer „seltene“ EGFR-Mutationen genannt.

3) Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Der Beschluss des G-BA wurde auf ein Jahr befristet. Gründe für die Befristung waren das Fehlen der präspezifizierten Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben (Overall Survival [OS]) und der damit einhergehenden Unsicherheit hinsichtlich der beobachteten Unterschiede im OS in den Subgruppen der Patienten nach EGFR-Mutationsstatus. Zusätzlich wurden seitens des G-BA differenzierte Ergebnisse in Bezug auf die heterogene Gruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen gefordert.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die vom G-BA gewünschten Datenschnitte sowie weitere Informationen zu Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen dargestellt.

Fragestellung

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 G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT). Entsprechend des durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]) zugelassenen Anwendungsgebiets und der Differenzierung des G-BA nach Patientenpopulation 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 (Erstlinie) mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS 0-1. Den Nachweis des Zusatznutzens von Afatinib erbringt Boehringer Ingelheim (BI) begründet gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed, 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 Erlotinib oder Gefitinib bei EGFR-TKI-naiven Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) 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 oder mehreren Chemotherapien vorbehandelt (Zweit- und Folgelinien) wurden.

BI formuliert und adressiert im vorliegenden Dossier innerhalb der aufgeführten Fragestellungen diejenigen Anwendungssituationen, für die Interventionsstudien zu Afatinib

vorliegen (Fragestellung 1 und 3) und diskutiert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Anwendungssituationen, für die keine Interventionsstudien vorliegen (Fragestellung 2).

Die Nutzenbewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien **Mortalität** (OS), **Morbidität** (progressionsfreies Überleben [Progression Free Survival {PFS}], objektive Ansprechrate [Objective Response Rate {ORR}], generelle Symptome einer Krebserkrankung und spezifische Symptome bei Lungenkrebs), **gesundheitsbezogene Lebensqualität** (Health Related Quality of Life [HRQoL]) und **unerwünschte Ereignisse (UE)** 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]), LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, sowie der einarmigen Phase-II-Studie LUX-Lung 2. Bei allen drei Studien handelt es sich um Studien des Pharmazeutischen Unternehmers.

Für die RCT LUX-Lung 3 lagen Analysen zu mehreren Datenschnitten vor. Der PFS-Datenschnitt wurde nach 221 Fällen von Krankheitsprogression durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurden die finale konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts PFS und eine Interimsanalyse für das OS durchgeführt. Ein zusätzlicher, ungeplanter Datenschnitt zum OS erfolgte auf Anfrage der Zulassungsbehörden und war Basis für die Bewertung des OS in der ersten Nutzenbewertung von Afatinib. Die primäre OS-Analyse wurde auf Basis des OS-Datenschnitts durchgeführt, nachdem eine ausreichende Anzahl von Todesfällen ($n \geq 209$) beobachtet wurde. Für die hier vorliegende Wiedereinreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Afatinib wurden die Analysen zum Zeitpunkt des OS-Datenschnitts der LUX-Lung 3 Studie ergänzt.

Der erste Datenschnitt für die LUX-Lung 6 Studie erfolgte für die konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts PFS (PFS-Datenschnitt). Die primäre Analyse für das OS wurde auf Basis des OS-Datenschnitts durchgeführt, nachdem eine ausreichende Anzahl an Todesfällen ($n \geq 219$) beobachtet wurde. Für die LUX-Lung 6 Studie wurden die Analysen zum Zeitpunkt des OS-Datenschnitts für die hier vorliegende Wiedereinreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Afatinib ergänzt.

Für die einarmige, noch laufende LUX-Lung 2 Studie basieren die Ergebnisse auf der Datenanalyse vom 6. April 2011. Der finale Report liegt voraussichtlich am 24. November 2015 vor.

Die Ergebnisse auf Basis der OS-Datenschnitte bestätigten die berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien. In allen berichteten Endpunkten beider Studien gab es in der Gesamtpopulation keine Abweichungen hinsichtlich statistischer Signifikanz (Wechsel von signifikant in nicht signifikant oder umgekehrt). Auch die Effektschätzer waren konsistent und nur geringfügige Abweichungen wurden zwischen den PFS- und OS-Datenschnitten beobachtet. So gab es kein signifikantes RR oder HR, das

sich um mehr als 5% zwischen den Datenschnitten unterschied. Dies war zu erwarten, da die meisten Patienten bereits beim PFS-Datenschnitt ihre Behandlung abgeschlossen hatten.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Zusatznutzen 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 ² <i>Fragestellung 3:</i> Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)
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) oder Erlotinib oder Gefitinib <i>Fragestellung 3:</i> Erlotinib oder Gefitinib
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

² Die Übertragbarkeit der Ergebnisse für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 (Fragestellung 1) auf Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2 (Fragestellung 2) wird in Abschnitt 4.4.2 diskutiert.

Einschlusskriterien		
		<ul style="list-style-type: none"> • HRQoL • UE
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.
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
Ausschlusskriterien		
A1	Außerhalb der Zulassung	Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets
A2	Präklinische Studien	Präklinische <i>in-vitro</i> - und <i>in-vivo</i> -Studien

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. Der G-BA hat den Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed bei nicht vorbehandelten EGFR-TKI-naiven Patienten (ECOG-PS 0-1) mit den EGFR-

Mutationen Del 19 und L858R am 8. Mai 2014 bestätigt.³ Nachfolgend wird der medizinische Zusatznutzen von Afatinib bei EGFR-TKI-naiven NSCLC-Patienten unter Einbezug der neuen Datenschnitte 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 Erstlinien-Therapie erhielten, konnte eine RCT herangezogen werden, die einen direkten Vergleich von Afatinib mit Cisplatin+Pemetrexed zulässt (LUX-Lung 3 Studie). Den Nachweis des Zusatznutzens von Afatinib erbringt BI begründet gegenüber Cisplatin+Pemetrexed, da diese Kombinationschemotherapie 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 Gesamtpopulation der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. In der Analyse der LUX-Lung 3 Studie (OS-Datenschnitt) unterschieden sich die medianen Überlebenszeiten in der Afatinib- bzw. Cisplatin+Pemetrexed-Gruppe mit jeweils 28,2 Monaten nicht. Die Hazard Ratio [95%-Konfidenzintervall] (HR [95%-KI]) betrug 0,88 [0,66; 1,17]; $p=0,3850$. In der LUX-Lung 6 Studie führten annähernd gleiche mediane Überlebenszeiten in der Afatinib- (23,1 Monate) und der Cisplatin+Gemcitabin-Behandlungsgruppe (23,5 Monate) zu einer statistisch nicht signifikanten HR [95%-KI] von 0,93 [0,72; 1,22]; $p=0,6137$.

Trotz überlagernder Effekte von mehreren Folgetherapien auf den Endpunkt OS wurde auf Basis des OS-Datenschnitts der LUX-Lung 3 Studie in der Subgruppe der Patienten mit einer EGFR-Mutation vom Typ Del 19 ein statistisch signifikanter Unterschied im OS zugunsten von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed gezeigt (HR [95%-KI]: 0,54 [0,36; 0,79]; $p=0,0015$). Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit L858R-EGFR-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 seltenen EGFR-Mutationen (nicht L858R und nicht Del 19) war auf Basis unreifer Daten (zusätzlicher Datenschnitt für die Zulassungsbehörden) ein gegenläufiger Effekt beobachtbar, der statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 3,08 [1,04; 9,15]; $p=0,0337$). In der OS-Analyse (OS-Datenschnitt) war dieser Effekt zwar ebenfalls gegenläufig allerdings nicht mehr signifikant (HR [95%-KI]: 2,42 [0,96; 6,11]; $p=0,0539$). Dieses Ergebnis wird in der LUX-Lung 6 Studie bestätigt, da auch hier kein

³ Bei den Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen kam der G-BA zu dem Schluss, dass ein geringerer Nutzen für Afatinib vorlag.

statistisch signifikanter Effekt in der Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen beobachtet wurde. Hier ist zudem zu beachten, dass es sich bei den Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen um eine kleine heterogene Subgruppe handelt. Außerdem lagen zusätzlich Ungleichgewichte bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren wie Hirn-, Leber- und Knochenmetastasen vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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 (OS-Datenschnitt) bestätigt: Patienten mit einer EGFR-Mutation vom Typ Del 19 im Afatinib-Arm hatten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (HR [95%-KI]: 0,64 [0,44; 0,94]; $p=0,0229$), während sich für die anderen Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten.

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-TKI-naiven 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 für den Patienten relevante 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.

Die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigten die hier berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

Objektive Ansprechrates

Die ORR wurde unabhängig und verblindet nach den RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)-Kriterien 1.1 festgestellt, sodass 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; 3,55] ($p<0,0001$) 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 Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigten die hier berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde anhand der Fragebögen Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30, generelle Symptome einer Krebserkrankung) und Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13, lungenkrebspezifische Symptome) erhoben, die von der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt wurden. 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 schwerwiegende (Dyspnoe, Schmerzen, Husten, Bluthusten und Fatigue) bzw. als weitere Symptome (z.B. Schlaflosigkeit)⁴ klassifiziert.

Die Ergebnisse zu den nachfolgenden Endpunkten basieren auf den PFS-Datenschnitten, da diese die präspezifizierten Analysen für diese Endpunkte darstellen. Die Ergebnisse auf Basis der OS-Datenschnitte bestätigten die berichteten Ergebnisse der primären PFS-Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

Schwerwiegende Symptome

Dyspnoe

In der LUX-Lung 3 Studie ergab sich im Afatinib-Arm für einen größeren Anteil der Patienten anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens eine Verbesserung der Dyspnoe um mindestens 10 Punkte. Das RR [95%-KI] von 1,49 [1,07; 2,08] zeigte für die LUX-Lung 3 Studie eine statistisch signifikante Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed ($p = 0,0138$). Auch die Ergebnisse des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 zur Dyspnoe belegen diese Überlegenheit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (RR [95%-KI]: 1,68 [1,16; 2,43]; $p = 0,0034$). Unterstützt wird dieses Ergebnis durch die Resultate der LUX-Lung 6 Studie zur Verbesserung der Dyspnoe-Symptomatik gegenüber

⁴ Die anderen in den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfassten therapieassoziierten Symptome werden unter den besonderen Nebenwirkungen zusätzlich dargestellt und berücksichtigt.

Cisplatin+Gemcitabin. Auch hier zeigte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten im Afatinib-Arm eine durchschnittliche Verbesserung um mindestens 10 Punkte, sowohl gemessen anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens (RR [95%-KI]: 1,43 [1,05; 1,94]; $p=0,0158$) als auch anhand des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 (RR [95%-KI]: 2,35 [1,50; 3,67]; $p<0,0001$).

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]; $p=0,0158$) zugunsten von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed. In der LUX-Lung 6 Studie zeigte sich für alle Schmerzskaleten des EORTC QLQ-LC13-Fragebogens eine statistisch signifikante Verbesserung. Im Afatinib-Arm zeigte sich für mehr Patienten als im Cisplatin+Gemcitabin-Arm sowohl eine Verbesserung der Schmerzen in der Brust (RR [95%-KI]: 1,56 [1,11; 2,21]; $p=0,0070$) als auch in Arm/Schulter (RR [95%-KI]: 1,49 [1,05; 2,12]; $p=0,0187$) sowie bei anderen Schmerzen (RR [95%-KI]: 1,51 [1,00; 2,27]; $p=0,0379$).

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 (allgemein) 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]; $p=0,0265$). Gemessen mit dem EORTC QLQ-LC13 wurden in der LUX-Lung 6 Studie ebenso 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]; $p=0,0011$) 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]; $p=0,0001$) 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.

Fatigue

Das Symptom 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] ($p=0,0003$) und zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib.

Weitere Symptome

Appetitverlust

Für das Symptom Appetitverlust, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30, ergaben sich in der LUX-Lung 3 Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der LUX-Lung 6 Studie lag ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib hinsichtlich der Verbesserung (RR [95%-KI]: 2,25 [1,39; 3,65]; $p=0,0003$) und der Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 0,44 [0,32; 0,59]; $p<0,0001$) des Appetitverlustes vor.

Diarrhö

In der LUX-Lung 3 Studie ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede für die Verbesserung (RR [95%-KI]: 0,34 [0,16; 0,70]; $p=0,0024$) und für die Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 7,74 [5,15; 11,63]; $p<0,0001$) der Diarrhö, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, zuungunsten von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed.

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Verbesserung der Diarrhö. Für die Zeit bis zur Verschlechterung dieses Symptoms zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (HR [95%-KI]: 5,57 [3,83; 8,11]; $p<0,0001$).

Haarausfall

In der LUX-Lung 3 Studie lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Symptoms Haarausfall, gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13, vor. Die Zeit bis zur Verschlechterung dieses Symptoms war im Afatinib-Arm statistisch signifikant länger als im Cisplatin+Pemetrexed-Arm (HR [95%-KI]: 0,61 [0,46; 0,81]; p=0,0005).

Die Responderanalysen (RR [95%-KI]: 4,85 [1,52; 15,43]; p=0,0021) sowie die Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 0,27 [0,20; 0,37]; p<0,0001) des Symptoms Haarausfall zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin in der LUX-Lung 6 Studie.

Mundschmerzen

Das Symptom Mundschmerzen wurde anhand des EORTC QLQ-LC13 erhoben. Hinsichtlich der Verbesserung des Symptoms Mundschmerzen ergaben sich in keiner der beiden Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Mundschmerzen war in der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie unter der Afatinib-Therapie signifikant kürzer als unter der Cisplatin+Pemetrexed- bzw. der Cisplatin+Gemcitabin-Behandlung. Die HR [95%-KI] betrug 2,47 [1,86; 3,28] (p<0,0001) in der LUX-Lung 3 Studie und 2,63 [1,88; 3,68] (p<0,0001) in der LUX-Lung 6 Studie.

Periphere Neuropathie

Bezüglich des Symptoms periphere Neuropathie, gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13, ergaben sich lediglich bei der Zeit bis zur Verschlechterung in der LUX-Lung 6 Studie statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen. Hier lag ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin vor (HR [95%-KI]: 1,55 [1,12; 2,13]; p=0,0071).

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 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]; $p=0,0233$).

Übelkeit und Erbrechen

In der LUX-Lung 3 Studie ergaben sich statistisch signifikante Vorteile für Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bei der Verbesserung (RR [95%-KI]: 2,62 [1,34; 5,13]; $p=0,0024$) und der Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 0,55 [0,40; 0,74]; $p<0,0001$) des Symptoms Übelkeit und Erbrechen, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30.

Bezüglich der Responderanalysen der LUX-Lung 6 Studie zu Übelkeit und Erbrechen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Zeit bis zur Verschlechterung war in dieser Studie unter Afatinib-Therapie statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Cisplatin+Gemcitabin (HR [95%-KI]: 0,25 [0,19; 0,35]; $p<0,0001$).

Verstopfung

Das Symptom Verstopfung wurde anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. In der LUX-Lung 3 Studie war zwischen den Behandlungsarmen bei der Verbesserung bzw. der Zeit bis zur Verschlechterung dieses Symptoms kein statistisch signifikanter Unterschied nachzuweisen.

Es ergaben sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Afatinib hinsichtlich der Verbesserung (RR [95%-KI]: 2,27 [1,24; 4,14]; $p=0,0043$) und der Zeit bis zur Verschlechterung (HR [95%-KI]: 0,37 [0,26; 0,54]; $p<0,0001$) der Verstopfung in der Studie LUX-Lung 6.

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 Mittelwertdifferenz der beiden Behandlungsarme.

Die Ergebnisse zu den nachfolgenden HRQoL Endpunkten basieren auf den PFS-Datenschnitten, da diese die präspezifizierten Analysen für diese Endpunkte darstellen.

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] ($p=0,0055$). Die Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion war in der LUX-Lung 3 Studie für Afatinib statistisch signifikant 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]; $p=0,0162$). Darüber hinaus war Afatinib auch bei der Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (RR [95%-KI]: 1,87 [1,20; 2,90]; $p=0,0030$), der Rollenfunktion (RR [95%-KI]: 1,63 [1,04; 2,56]; $p=0,0251$) und der sozialen Funktion (RR [95%-KI]: 1,93 [1,20; 3,09]; $p=0,0035$) 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 Gesundheitsstatus (HR [95%-KI]: 0,56 [0,41; 0,76]; $p=0,0002$), emotionale Funktion (HR [95%-KI]: 0,54 [0,38; 0,77]; $p=0,0005$), 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]; $p<0,0001$).

Die Ergebnisse auf Basis der OS-Datenschnitte bestätigten die berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

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] von 6,4 [4,6; 8,1] ($p<0,0001$) zeigten signifikante Unterschiede zugunsten von Afatinib.

Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen sind die im Folgenden dargestellten Ergebnisse zu den UE verzerrt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1). Die präsentierten Ergebnisse basieren auf den PFS-Datenschnitten. Da zum Zeitpunkt der PFS-Datenschnitte noch Patienten in den Afatinib-Armen weiter behandelt und UE erfasst werden konnten, während in den Chemotherapie-Armen alle Patienten bereits die Behandlung abgeschlossen hatten, ist davon auszugehen, dass die Daten der OS-Datenschnitte stärker verzerrt sind. Dies zeigt sich insbesondere beim Vergleich der durchschnittlichen Behandlungsdauern (PFS-Datenschnitt: 335,4 Tage im Afatinib-Arm vs. 85,0 Tage im Chemotherapie-Arm; OS-Datenschnitt: 436,1 Tage im Afatinib-Arm vs. 85,0 Tage im

Chemotherapie-Arm). Deshalb erscheint es methodisch gerechtfertigt, zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber den Chemotherapie-Armen auf die PFS-Datenschnitte zurückzugreifen.

Die Ergebnisse auf Basis der OS-Datenschnitte bestätigten die berichteten Ergebnisse der PFS-Datenschnitte der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien und befinden sich in den Abschnitten 4.3.1.3.1.6 bis 4.3.1.3.1.10.

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 Nebenwirkungen⁵

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 errechenbar, 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]).

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]), 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 Nagelveränderungen 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 Erstlinien-Therapie einen ECOG-PS 2 auf (Rosell et al., 2012). 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

⁵ Die Auswahl der besonderen Nebenwirkungen kann Abschnitt 4.2.5.2 (Tabelle 4-6) entnommen werden.

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 NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS 3-4 eine Therapie mit einem EGFR-TKI in Erwägung gezogen werden (Reck et al., 2014). Hierzu schreibt die DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie) in ihrer Stellungnahme zur Afatinib Dossierbewertung der Ersteinreichung: “Analog zu den Erfahrungen mit Erlotinib und Gefitinib gehen wir von einer grundsätzlichen Eignung von Afatinib auch für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand aus“ (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V., 2014). Dies wurde auch seitens der medizinischen Fachgesellschaft AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) bei der mündlichen Anhörung zu Afatinib zum Stellungnahmeverfahren bestätigt: “Gerade für Patienten mit Performance Status 2 oder 3, die vor allem durch diese Erkrankung diesen schlechten Performance Status haben, ist das [ein TKI] eigentlich die einzig realistische Therapieoption“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014d).

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. Des Weiteren bestätigen die Ergebnisse der LUX-Lung 1 Studie, in der ein Vergleich zwischen Afatinib und Best supportive care (BSC) gegenüber BSC+Placebo bei Patienten mit TKI und Chemotherapie-Vorbehandlung stattfand, dass die Effekte der patientenrelevanten Endpunkte PFS und OS nicht durch die Unterschiede im ECOG-PS beeinflusst waren (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b).

Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

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 einer unabhängigen Beurteilung. Für ein bestätigtes objektives Ansprechen musste eine weitere Beurteilung mindestens vier Wochen nach der ersten Untersuchung das Ansprechen bestätigen. Betrachtet man die nicht-bestätigte ORR⁶, um eine Vergleichbarkeit zu den Erstlinienstudien herzustellen, so betrug die ORR für die Kohorte der Zweitlinienpatienten

⁶ Zum Vergleich: Die 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.

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 liegt somit in der gleichen Größenordnung wie das objektive 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%), Hautausschlag (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 bei einer Startdosierung von 50 mg (42,4% bzw. 72,7%). Therapieabbrüche aufgrund eines UE werden für 19,4% der Patienten 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.

Für die EGFR-TKI-naiven Patienten mit mehr als einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Dritt- und Folgelinien) liegt keine Evidenz gegenüber 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 zu patientenrelevanten Endpunkten 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.

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	
Mortalität					
Gesamt-überleben (OS)	Gesamt-population	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,88 [0,66; 1,17]; p=0,3850; Medianes Überleben (Monate): 28,2 vs. 28,2	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
		Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,93 [0,72; 1,22]; p=0,6137; Medianes Überleben (Monate): 23,1 vs. 23,5	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
	Subgruppe der Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,54 [0,36; 0,79]; p=0,0015; Medianes Überleben (Monate): 33,3 vs. 21,1	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf
		Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0229 Medianes Überleben (Monate): 31,4 vs. 18,4	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf
	Subgruppe der Patienten mit L858R-EGFR-Mutation	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 1,30 [0,80; 2,11]; p=0,2919 Medianes Überleben (Monate): 27,6 vs. 40,3	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
		Cisplatin+Gemcitabin	HR: 1,22 [0,81; 1,83]; p=0,3432 Medianes Überleben (Monate): 19,6 vs. 24,3	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunkt ^a		Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Gesamtüberleben (OS)	Subgruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen	Cisplatin+Pemetrexed	HR: 2,42 [0,96; 6,11]; p=0,0539; Medianes Überleben (Monate): 15,4 vs. 40,8	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
		Cisplatin+Gemcitabin	HR: 1,48 [0,64; 3,43]; p=0,3537; Medianes Überleben (Monate): 17,8 vs. 29,3	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)		Cisplatin+Pemetrexed	HR: 0,58 [0,43; 0,78]; p=0,0004; Medianes PFS (Monate): 11,1 vs. 6,9	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer erheblich verlängerten Zeit ohne Tumorprogression oder Tod	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf
		Cisplatin+Gemcitabin	HR: 0,28 [0,20; 0,39]; p<0,0001; Medianes PFS (Monate): 11,0 vs. 5,6	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer erheblich verlängerten Zeit ohne Tumorprogression oder Tod	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf
Objektive Ansprechrate (ORR)		Cisplatin+Pemetrexed	RR: 2,48 [1,74; 3,55]; p<0,0001; 56,1% vs. 22,6%	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verringerung der Tumorlast	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf
		Cisplatin+Gemcitabin	RR: 2,92 [2,08; 4,09]; p<0,0001; 66,9% vs. 23,0%	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verringerung der Tumorlast	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Symptomatik (schwerwiegend)				
Gesamtkategorie Dyspnoe	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,49 [1,07; 2,08]; p=0,0138, RR (EORTC QLQ-LC13): 1,68 [1,16; 2,43]; p=0,0034	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (spürbare Linderung)	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,48 [0,33; 0,68]; p<0,0001, Median (Monate): n. b. vs. 5,2 HR (EORTC QLQ-LC13): 0,68 [0,50; 0,93]; p=0,0145 Median (Monate): 10,3 vs. 2,9		
		<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,20 [0,10; 0,42]		
Gesamtkategorie Dyspnoe	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,43 [1,05; 1,94]; p=0,0158, RR (EORTC QLQ-LC13): 2,35 [1,50; 3,67]; p<0,0001	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,43 [0,30; 0,62]; p<0,0001, Median (Monate): 18,6 vs. 5,3 HR (EORTC QLQ-LC13): 0,54 [0,40; 0,73]; p<0,0001		

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
		Median (Monate): 7,7 vs. 1,7 <u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,61 [0,21; 1,80]		
Gesamtkategorie Schmerzen	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,21 [0,85; 1,73]; p=0,2833 (allgemein), RR (EORTC QLQ-LC13): 1,70 [1,08; 2,69]; p=0,0158 (Arm/Schulter), RR (EORTC QLQ-LC13): 1,24 [0,91; 1,69]; p=0,1597 (Brust); RR (EORTC QLQ-LC13): 1,04 [0,73; 1,49]; p=0,8233 (andere) <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,82 [0,62; 1,10]; p=0,1913 (allgemein), Median (Monate): 4,2 vs. 3,1 HR (EORTC QLQ-LC13): 0,94 [0,65; 1,34]; p=0,7209 (Arm/Schulter), Median (Monate): 10,4 vs. n. b. HR (EORTC QLQ-LC13): 0,65 [0,44; 0,94]; p=0,0226 (Brust); Median (Monate):	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (spürbare Linderung)	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse der beiden RCT herabgestuft auf Hinweis

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
		n. b. vs.8,3 HR (EORTC QLQ-LC13): 1,09 [0,78; 1,52]; p=0,6211 (andere) Median (Monate): 4,9 vs. 6,2		
Gesamtkategorie Schmerzen	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,33 [0,94; 1,89]; p=0,0928 (allgemein), RR (EORTC QLQ-LC13): 1,49 [1,05; 2,12]; p=0,0187 (Arm/Schulter), RR (EORTC QLQ-LC13): 1,56 [1,11; 2,21]; p=0,0070 (Brust); RR (EORTC QLQ-LC13): 1,51 [1,00; 2,27]; p=0,0379 (andere) <hr/> <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,70 [0,51; 0,96]; p=0,0265 (allgemein), Median (Monate): 6,4 vs. 3,4 HR (EORTC QLQ-LC13): 0,55 [0,38; 0,79]; p=0,0011 (Arm/Schulter), Median (Monate): 15,2 vs. 4,4 HR (EORTC QLQ-LC13): 0,52 [0,35; 0,75]; p=0,0005 (Brust);	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse der beiden RCT herabgestuft auf Hinweis

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
		Median (Monate): 20,7 vs. 5,3 HR (EORTC QLQ-LC13): 0,83 [0,57; 1,20]; p=0,3155 (andere) Median (Monate): 11,1 vs. 6,1		
Husten	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-LC13): 1,53 [1,16; 2,03]; p=0,0011 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,60 [0,41; 0,87]; p=0,0072 Median (Monate): n. b. vs. 8,0 <u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,27 [0,16; 0,46]	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf
Husten	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-LC13): 1,56 [1,22; 1,99]; p=<0,0001 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,45 [0,30; 0,69]; p=0,0001 Median (Monate): n. b. vs. 10,3 <u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,59 [0,30; 1,17]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (spürbare Linderung)	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Bluthusten	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-LC13): 1,07 [0,55; 2,10]; p=0,8421	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 1,75 [0,89; 3,43]; p=0,1008 Median (Monate): n. b. vs. n. b.		
Bluthusten	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-LC13): 1,03 [0,59; 1,80]; p=0,9105	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 1,12 [0,62; 2,00]; p=0,7087 Median (Monate): n. b. vs. n. b.		
Fatigue	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,40 [0,96; 2,03]; p=0,0669	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome (spürbare Linderung)	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg, Effekt tritt in beiden RCT auf
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,69 [0,52; 0,92]; p=0,0094 Median (Monate): 3,0 vs. 1,7		
		<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,13 [0,09; 0,18]		

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Fatigue	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 2,04 [1,33; 3,11]; p=0,0003	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,53 [0,40; 0,71]; p<0,0001 Median (Monate): 5,6 vs. 1,4		
		<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,10 [0,06; 0,15]		
Symptomatik (weitere Symptome)				
Schlaflosigkeit	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,22 [0,92; 1,61]; p=0,1654	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 1,00 [0,70; 1,43]; p=0,9931 Median (Monate): 9,7 vs. 20,5		
Schlaflosigkeit	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,34 [0,97; 1,85]; p=0,0612	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung von Symptomen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,46 [0,32; 0,66]; p<0,0001 Median (Monate): 19,2 vs. 5,2		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Globaler Gesundheitsstatus	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Verbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,27 [0,82; 1,96]; p=0,2699	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 1,01 [0,75; 1,37]; p=0,9303 Median (Monate): 3,5 vs. 3,8		
Globaler Gesundheitsstatus	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Verbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,87 [1,20; 2,90]; P=0,0030	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,56 [0,41; 0,76]; p=0,0002 Median (Monate): 8,8 vs. 2,8		
Emotionale Funktion	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Verbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,08 [0,78; 1,50]; p=0,6416	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,93 [0,65; 1,32]; p=0,6765		

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
		Median (Monate): 11,1 vs. 8,5		
Emotionale Funktion	Cisplatin+Gemcitabin	RR (EORTC QLQ-C30): 1,29 [0,85; 1,95]; p=0,2145 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,54 [0,38; 0,77]; p=0,0005 Median (Monate): 13,8 vs. 3,9	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
Kognitive Funktion	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Verbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,10 [0,65; 1,85]; p=0,7273 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,77 [0,57; 1,04]; p=0,0861 Median (Monate): 4,9 vs. 3,1	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Verbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,18 [0,76; 1,84]; p=0,4564 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,70 [0,51; 0,96]; p=0,0269 Median (Monate): 6,3 vs. 2,9	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
Körperliche Funktion	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Verbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 2,17 [1,21; 3,88]; p=0,0055 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u>	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
		HR (EORTC QLQ-C30): 0,73 [0,54; 0,98]; p=0,0353 Median (Monate): 5,6 vs. 2,8		
Körperliche Funktion	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Verbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,78 [1,08; 2,92]; p=0,0162 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,37 [0,26; 0,51]; p<0,0001 Median (Monate): 14,5 vs. 2,2	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in beiden RCT auf
Rollenfunktion	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Verbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,14 [0,78; 1,66]; p=0,4941 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,93 [0,70; 1,24]; p=0,6171 Median (Monate): 2,9 vs. 2,4	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Verbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,63 [1,04; 2,56]; p=0,0251 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,65 [0,47; 0,89]; p=0,0062 Median (Monate): 6,3 vs. 2,2	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Soziale Funktion	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Verbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,02 [0,70; 1,47]; p=0,9201	Kein nachweisbarer Effekt	Zusatznutzen nicht belegt
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,97 [0,71; 1,31]; p=0,8225 Median (Monate): 4,8 vs. 3,5		
Soziale Funktion	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Verbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,93 [1,20; 3,09]; p=0,0035	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität	erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,53 [0,40; 0,71]; p<0,0001 Median (Monate): 5,8 vs. 2,0		
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 deutlichen Verbesserung der Lebensqualität	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat
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 deutlichen Verbesserung der Lebensqualität	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis , da Effekt in einer RCT auftrat

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Unerwünschte Ereignisse (UE)				
Gesamtrate 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
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

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
	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 bereits ohne Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen (naive Proportionen) 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 bereits ohne Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen (naive Proportionen) eine statistisch signifikant niedrigere Zahl an Therapieabbrüchen aufgrund UE zugunsten von Afatinib zeigte

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Besondere Nebenwirkung - Appetitverlust	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,16 [0,79; 1,71]; p=0,4365	Bisher nicht erreichte moderate 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
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,84 [0,62; 1,13]; p=0,2410 Median (Monate): 3,8 vs. 2,8		
		<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,12 [0,08; 0,16]		
Besondere Nebenwirkung - Appetitverlust	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 2,25 [1,39; 3,65]; p=0,0003	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in mehreren Operationalisierungen bzw. in beiden RCT auf
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,44 [0,32; 0,59]; p<0,0001 Median (Monate): 9,7 vs. 1,7		
		<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,07 [0,05; 0,11]		
Besondere Nebenwirkung - Diarrhö	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 0,34 [0,16; 0,70]; p=0,0024	Signifikante Zunahme einer Nebenwirkung	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in mehreren Operationalisierungen und in beiden RCT auf
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 7,74 [5,15; 11,63]; p<0,0001		

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
		Median (Monate): 0,8 vs. 13,7 <u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 19,86 [13,13; 30,04]		
Besondere Nebenwirkung - Diarrhö	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,02 [0,43; 2,39]; p=0,9712 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 5,57 [3,83; 8,11]; p<0,0001 Median (Monate): 0,8 vs. 10,6 <u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 10,71 [6,54; 17,55]	Signifikante Zunahme einer Nebenwirkung	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in mehreren Operationalisierungen und in beiden RCT auf
Besondere Nebenwirkung - Haarausfall	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-LC13): 1,64 [0,68; 3,95]; p=0,2653 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,61 [0,46; 0,81]; p=0,0005 Median (Monate): 3,5 vs. 1,7 <u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,21 [0,12; 0,38]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in mehreren Operationalisierungen und beiden RCT auf

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Besondere Nebenwirkung - Haarausfall	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-LC13): 4,85 [1,52; 15,43]; p=0,0021 <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 0,27 [0,20; 0,37]; p<0,0001 Median (Monate): 5,5 vs. 1,0 <u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,07 [0,03; 0,19]	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in mehreren Operationalisierungen und in beiden RCT auf
Besondere Nebenwirkungen - Mundschmerzen, Schluckbeschwerden und Stomatitis	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-LC13): 0,87 [0,40; 1,91]; p=0,7329 (Mundschmerzen), RR (EORTC QLQ-LC13): 0,70 [0,34; 1,40]; p=0,3099 (Schluckbeschwerden) <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 2,47 [1,86; 3,28]; p<0,0001 Median (Monate): 0,8 vs. 2,9 (Mundschmerzen), HR (EORTC QLQ-LC13): 1,85 [1,31; 2,61]; p=0,0004 Median (Monate): 2,8 vs. 10,4 (Schluckbeschwerden)	Signifikante Zunahme von Nebenwirkungen	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Beleg Effekt tritt in mehreren Operationalisierungen und in beiden RCT auf

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
		<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 3,87 [2,41; 6,22] (Stomatitis)		
Besondere Nebenwirkungen - Mundschmerzen, Schluckbeschwerden und Stomatitis	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-LC13): 1,47 [0,61; 3,55]; p=0,3867 (Mundschmerzen), RR (EORTC QLQ-LC13): 2,52 [0,76; 8,41]; p=0,1144 (Schluckbeschwerden) <hr/> <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC LC13): 2,63 [1,88; 3,68]; p<0,0001 Median (Monate): 0,8 vs. 4,7 (Mundschmerzen) <u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-LC13): 1,56 [1,06; 2,30]; p=0,0233 Median (Monate): 6,3 vs. n. b. (Schluckbeschwerden) <hr/> <u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 5,33 [2,35; 12,08] (Stomatitis)	Signifikante Zunahme von Nebenwirkungen	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Beleg Effekt tritt in mehreren Operationalisierungen und in beiden RCT auf

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Besondere Nebenwirkung - (Periphere) Neuropathie	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-LC13): 1,20 [0,57; 2,52]; p=0,6279 (Periphere Neuropathie)	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
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC LC13): 1,24 [0,92; 1,67]; p=0,1556 Median (Monate): 2,9 vs. 5,1 (Periphere Neuropathie)		
		<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,17 [0,10; 0,31] (Neuropathie)		
Besondere Nebenwirkung - (Periphere) Neuropathie	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-LC13): 0,85 [0,47; 1,56]; p=0,6090 (Periphere Neuropathie)	=	Kein Zusatznutzen, da Ergebnisse in verschiedene Richtungen zeigen
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC LC13): 1,55 [1,12; 2,13]; p=0,0071 Median (Monate): 2,2 vs. 5,6 (Periphere Neuropathie)		
		<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,16 [0,05; 0,51] (Neuropathie)		

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Besondere Nebenwirkung - Übelkeit und Erbrechen	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 2,62 [1,34; 5,13]; p=0,0024	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in mehreren Operationalisierungen und in beiden RCT auf
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,55 [0,40; 0,74]; p<0,0001 Median (Monate): 7,4 vs. 2,1		
		<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,06 [0,04; 0,08]		
Besondere Nebenwirkung - Übelkeit und Erbrechen	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,49 [0,82; 2,72]; p=0,1838 (Übelkeit und Erbrechen)	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in mehreren Operationalisierungen und in beiden RCT auf
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,25 [0,19; 0,35]; p<0,0001 Median (Monate): 11,2 vs. 1,5		
		<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,01 [0,01; 0,02]		
Besondere Nebenwirkung - Verstopfung	Cisplatin+Pemetrexed	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 1,34 [0,90; 1,99]; p=0,1333	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
		<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30):		

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
		0,73 [0,51; 1,04]; p=0,0773 Median (Monate): 14,1 vs. 7,6		
		<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,09 [0,06; 0,14]		
Besondere Nebenwirkung - Verstopfung	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Responderanalyse / Symptomverbesserung</u> RR (EORTC QLQ-C30): 2,27 [1,24; 4,14]; p=0,0043	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Beleg , Effekt tritt in mehreren Operationalisierungen und in beiden RCT auf
	<u>Zeit bis zur Verschlechterung</u> HR (EORTC QLQ-C30): 0,37 [0,26; 0,54]; p<0,0001 Median (Monate): n. b. vs. 3,9			
	<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,03 [0,02; 0,07]			
Weitere besondere Nebenwirkungen ^c	Cisplatin+Pemetrexed	Inzidenzdichteverhältnis IDV: 0,06 [0,03; 0,12] (Anämie), IDV: 0,03 [0,01; 0,05] (Leukopenie), IDV: 0,11 [0,05; 0,22] (Niereninsuffizienz), IDV: n. b. (Thrombozytopenie)	Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen	beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts in beiden RCT herabgestuft auf Hinweis
		Inzidenzdichteverhältnis IDV: 25,11 [14,03; 44,93] (Hautausschlag [Rash]/Akne), IDV: n. b.		

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

Endpunkt ^a	Vergleichstherapie	Effektschätzer [95%-KI] / p-Wert / Ereignisanteil Afatinib vs. Chemotherapie	Beurteilung nach AM-NutzenV	Ausmaß des Zusatznutzens ^b einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
		(Nagelveränderungen), IDV: 3,51 [0,85; 14,55] (Nasenbluten), IDV: 7,09 [1,74; 28,92] (Trockene Haut)		herabgestuft auf Hinweis
Weitere besondere Nebenwirkungen ^c	Cisplatin+Gemcitabin	<u>Inzidenzdichteverhältnis</u> IDV: 0,07 [0,04; 0,12] (Anämie), IDV: 0,01 [0,01; 0,02] (Leukopenie), IDV: 0,13 [0,06; 0,27] (Niereninsuffizienz), IDV: 0,03 [0,01; 0,08] (Thrombozytopenie)	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: 8,39 [4,57; 15,40] (Hautausschlag [Rash]/Akne), IDV: n. b. (Nagelveränderungen), IDV: 2,71 [0,65; 11,25] (Nasenbluten), IDV: 1,80 [0,23; 13,73] (Trockene Haut)	Signifikante Zunahme einer Nebenwirkung	Nachteil; Wahrscheinlichkeit: Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts in beiden RCT herabgestuft auf Hinweis

^a Für die Bewertung des OS wurden die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts verwendet. Die Bewertung aller anderen Endpunkte basiert auf den primären Analysen des PFS (PFS-Datenschnitt).

^b Angabe der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. Für die Endpunkte Objektive Ansprechrate und die Verbesserung der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in Abschnitt 4.3 zusätzlich zum Effektmaß RR die Effektmaße OR und RD präsentiert.

^c Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.10 beschrieben werden die Ergebnisse zu interstitiellen Lungenerkrankungen nicht dargestellt.

n. b.: nicht berechenbar, da keine Fälle im Afatinib- oder Kontrollarm

Zusammenfassung der Ergebnisse für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1

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 wichtige Entscheidungskriterien bei der Therapiewahl sind, konnte der Zusatznutzen von Afatinib gezeigt werden (Bridges et al., 2012; Mühlbacher und Bethge, 2014)⁷. Auch die Lebensqualität verbesserte sich durch die Behandlung mit Afatinib. Bei Patienten mit der häufigsten aktivierenden EGFR-Mutation, Del 19, konnte zusätzlich ein klinisch hoch relevanter Überlebensvorteil von über einem Jahr nachgewiesen werden. Zudem zeigte sich in beiden Studien ein Vorteil von Afatinib bei vielen besonderen Nebenwirkungen (z. B. Appetitverlust, Haarausfall, Leukopenie, Neuropathie, Übelkeit und Erbrechen) sowie bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 . Nur bei wenigen besonderen Nebenwirkungen zeigte sich ein 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.

Das Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed (Cisplatin+Gemcitabin) bei noch nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance Status 0 oder 1 ist:

- a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del 19:
Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen (erheblichen Zusatznutzen)
- b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:
Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (beträchtlichen Zusatznutzen)
- c) Patientengruppe mit seltenen EGFR-Mutationen:
Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (nicht quantifizierbaren Zusatznutzen)

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 den ZVT Cisplatin+Pemetrexed und Cisplatin+Gemcitabin.**

⁷ Beide Studien widerlegten die Nullhypothese, dass die unerwünschten Effekte eine vergleichbare Relevanz wie tumorassoziierte Symptome oder PFS haben. Obwohl die Forschungsfrage in beiden Studien OS nicht berücksichtigte, ist von einer Umkehr der Ränge nicht auszugehen.

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). Die medizinischen Fachgesellschaften DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V., 2014; Griesinger et al., 2015) und AIO unterstützen in ihren Stellungnahmen und ihrer Leitlinie den Einsatz von TKI bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014d). Die Wirksamkeit von Afatinib für Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 lässt sich daher auch auf Patienten mit einem ECOG-PS 2 übertragen. Des Weiteren bestätigen die Ergebnisse der LUX-Lung 1 Studie, in der ein Vergleich zwischen Afatinib und BSC gegenüber BSC+Placebo bei Patienten mit TKI- und Chemotherapie-Vorbehandlung stattfand, dass die Effekte der patientenrelevanten Endpunkte PFS und OS nicht durch die Unterschiede im ECOG-PS beeinflusst waren (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b). Aus den oben genannten Gründen sieht BI einen Zusatznutzen in der Population der **Patienten mit ECOG-PS 2**. Aufgrund fehlender Daten besteht jedoch nur ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Erlotinib oder Gefitinib**.

Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

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). Daher scheint die Wirksamkeit und Verträglichkeit, die in den LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien für Patienten gezeigt wurde, auch auf Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung übertragbar zu sein. Zudem zeigen präklinische Daten zur Wirksamkeit von Afatinib im Vergleich zur ZVT (Erlotinib oder Gefitinib) 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 haben kann und somit eine stärkere Wirksamkeit erwarten lässt. 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.

Aufgrund der Ergebnisse der LUX-Lung 2 Studie in der Zweitlinie, der präklinischen Daten sowie der Annahme einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zweitlinie auf die Folgelinien besteht nach Ansicht von BI ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib für Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)**.

4.2 Methodik

Zusammenfassung 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+Drittgenerationszytostatikum (Dossier: Cisplatin+Pemetrexed und ergänzend Cisplatin+Gemcitabin)
- Fragestellung 2 – Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2: Erlotinib oder Gefitinib
- Fragestellung 3 – Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien): Erlotinib oder Gefitinib

Die Bewertung erfolgte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und UE 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 mittels des TREND-Statements vorgenommen. Die Studienpopulationen wurden hinsichtlich 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

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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.

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

Am 25. September 2013 wurde von der EMA die Zulassung für Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven, erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen erteilt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h; European Medicines Agency, 2013). 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.

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

Der G-BA hat folgende ZVT für die jeweiligen Anwendungssituationen empfohlen (siehe Tabelle 4-3 und Abschnitt 3.1.1 in Modul 3A) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015a):

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

Therapielinie	ZVT des G-BA	Im Dossier verwendete ZVT
Für Patienten ohne Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib oder Gefitinib <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Performance Status 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie)¹ <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Performance Status 2: <ul style="list-style-type: none"> - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Performance Status 0 und 1: <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (als evidenzbasierter, allgemein anerkannter Therapiestandard in Deutschland) - Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin (als vom G-BA ebenfalls als ZVT empfohlene Therapie) • Patienten mit ECOG-Performance Status 2 <ul style="list-style-type: none"> - Erlotinib oder Gefitinib

Therapielinie	ZVT des G-BA	Im Dossier verwendete ZVT
Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib oder Gefitinib <p><i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel oder Pemetrexed 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung - Erlotinib oder Gefitinib
<p>¹ Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung off-label für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden.</p>		

Weitere Erläuterungen hinsichtlich der Wahl der ZVT seitens des G-BA sind in Abschnitt 3.1 in Modul 3A dargelegt.

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 Erlotinib oder Gefitinib 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 mit Chemotherapie-Vorbehandlung. 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“).

Im Rahmen des Entwicklungsprogramms von Afatinib wurden für die unter 2) angegebene Therapiesituation sowie innerhalb der Therapiesituation 3) für EGFR-TKI-naive Patienten, die mit mehr als einer Chemotherapie vorbehandelt wurden, keine Studien durchgeführt. Die durch die EMA zugelassene Indikation umfasst auch diese Anwendungssituation.

BI formuliert und adressiert im vorliegenden Dossier innerhalb der aufgeführten Fragestellungen diejenigen Anwendungssituationen, für die Interventionsstudien zu Afatinib vorliegen (Fragestellung 1 und 3) und diskutiert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Anwendungssituationen, für die keine Interventionsstudien vorliegen (Fragestellung 2) 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. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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 Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert. Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung war der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).

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 Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

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 (Zweit- und Folgelinien)“. 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 (Zweit- und Folgelinien) 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 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h).

Vergleichstherapie

Am 7. November 2014 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zu Afatinib (Beratungsanforderung 2014-B-076) statt. Demnach wurden vom G-BA für Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven, erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen die in Tabelle 4-3 und Abschnitt 3.1.1 in Modul 3A genannten Alternativen hinsichtlich der ZVT empfohlen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015a).

Wie in Abschnitt 3.1.1 in Modul 3A ausgeführt, sind die vom G-BA am 7. November 2014 vorgenommenen Änderungen/Ergänzungen der ZVT im Vergleich zu den im G-BA Beschluss zur Afatinib Nutzenbewertung festgesetzten ZVT aus Sicht von BI nicht sachgerecht.

Folgende ZVT werden im Dossier verwendet:

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 Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

- 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 (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) 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
- UE

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 Evidenzstufe⁸. 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 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 Poster 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 Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-4.

⁸ Nur relevant für die Evidenz bezüglich Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie).

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien 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 0-1⁹</p> <p><i>Fragestellung 3:</i> Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)</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) oder Erlotinib oder Gefitinib</p> <p><u>Begründung:</u> Gemäß Festlegung durch den G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014e); 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</p>

⁹ Die Übertragbarkeit der Ergebnisse für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 (Fragestellung 1) auf Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2 (Fragestellung 2) wird in Abschnitt 4.4.2 diskutiert.

Einschlusskriterien		
		<p>selektiert, die Afatinib mit einer Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und einem der anderen Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel) oder Erlotinib oder Gefitinib vergleichen, um einen Überblick über die gesamte verfügbare Evidenz für diese Patientenpopulation zu geben (siehe Abschnitt 4.2.1).</p> <p><i>Fragestellung 3:</i> Erlotinib oder Gefitinib</p> <p><u>Begründung:</u> Gemäß Festlegung durch den G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014e) 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 • UE <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, 2014a) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) - Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p>

Einschlusskriterien		
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, 2015) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerFO (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).</p>
E6	Publikationstyp	<p>Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister 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
Ausschlusskriterien		
A1	Außerhalb der Zulassung	<p>Anwendung des Wirkstoffs außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets</p> <p><u>Begründung:</u> „Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen [...] wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten.“ (Bundesministerium der Justiz, 2010)</p>
A2	Präklinische Studien	<p>Präklinische <i>in-vitro</i>- und <i>in-vivo</i>-Studien</p> <p><u>Begründung:</u> „Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.“ (Bundesministerium der Justiz, 2010)</p>

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 erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ 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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel

Um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool für die Nutzenbewertung von Afatinib herangezogen wird, wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt. Da nicht für alle Fragestellungen RCT für die Nutzenbewertung des zu bewertenden Arzneimittels vorliegen, wurden Recherchen nach vergleichenden randomisierten Studien sowie weiteren Untersuchungen mit Afatinib durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken:

- MEDLINE, MEDLINE In-Process
- EMBASE, EMBASE Daily Alerts
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für die Suche wurde die Plattform Ovid verwendet. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert, der Informationsstand bezieht sich auf den 16. Februar 2015 für die Suche nach RCT, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen.

Die Studien wurden nach den in Tabelle 4-4 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Selektion nach den einzelnen relevanten Endpunkten fand erst auf Volltextbasis statt. Spracheinschränkungen wurden nicht vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann

durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn 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])
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- PharmNet.Bund

Das Datum der Suche sowie die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert. Bei nicht Vorliegen einer RCT im Anwendungsgebiet wurde analog des Vorgehens in Abschnitt 4.2.3.2 auf niedrigerer Evidenzstufe nach Afatinib gesucht. Der Informationsstand bezieht sich auf den 16. Februar 2015 für die Suche nach

RCT bzw. auf den 17. Februar 2015 für die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen.

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 Studien zu Afatinib wurden mittels bibliographischer Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) und Studienregisterabfragen (Abschnitt 4.2.3.3) identifiziert und 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 (Titel, Abstract und Volltext bzw. Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegte 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.

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-F):

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 der behandelnden Personen
- 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 der Verzerrungsaspekte und 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 Studienberichten und aus Publikationen.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte zunächst endpunktübergreifend. 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 endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert (siehe Anhang 4-F):

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
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnissteuerte 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 Verfahrensordnung (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-F.

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)¹⁰. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹¹ bzw. STROBE-Statements¹² 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

¹⁰ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

¹¹ 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.

¹² 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.

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 Studienberichte, Protokolle und statistische Analysepläne (Trial Statistical Analysis Plan [TSAP]) herangezogen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2009b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2010a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012d; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e).

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 patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. 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). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. 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 kategoriale Variable (<65 Jahre, ≥65 Jahre))
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- Rauchverhalten (Nieraucher, Ex-Raucher, aktiver Raucher)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Erkrankungsstadium (IIIB/IV)
- EGFR-Mutation (L858R, Del 19, seltene)
- Allgemeinzustand: ECOG-PS (0/1/2¹³)
- 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.

Um einen differenzierten Überblick über die kleine und heterogene Subgruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen zu geben, werden die demografischen Eigenschaften, die onkologische Vorgeschichte sowie die Arten der EGFR-Mutationen gesondert dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

¹³ 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 Jahre 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 Seltene	EGFR-Mutation: n (%) L858R Del 19 Seltene	EGFR-Mutation: n (%) L858R Del 19 Seltene
Vorbehandlung	Vorherige Chemotherapien: n (%) Adjuvant/neoadjuvant Palliativ Vorherige Chemotherapiebehandlung: n (%) Kombinationschemotherapie Kombinationschemotherapie+Avastin Monochemotherapie Andere Vorbehandlung: n (%) Chirurgischer Eingriff Strahlentherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Patienten- charakteristika	LUX-Lung 2	LUX-Lung 3	LUX-Lung 6
ECOG-PS	ECOG-PS: n (%) ECOG-PS 0-2	ECOG-PS: n (%) ECOG-PS 0-1 ¹⁴	ECOG-PS: n (%) ECOG-PS 0-1

Die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung der Lebensdauer, die Verringerung der Nebenwirkungen sowie die Verbesserung der Lebensqualität sind Nutzenaspekte, die gemäß § 35b SGB (Sozialgesetzbuch) 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:

Patientenrelevante Endpunkte

- Mortalität
 - OS
- Morbidität/Symptomatik
 - PFS
 - ORR
 - Tumorbedingte Symptomatik und therapieassoziierte Symptomatik gemessen anhand von validierten Messinstrumenten zur Erfassung genereller Symptome einer Krebserkrankung bzw. spezifischer 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 Gesundheitsstatus, körperliche, kognitive, emotionale, soziale Funktion und Rollenfunktion)
- UE
 - UE
 - SUE

¹⁴ 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.

- 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						
Appetitverlust	•		•	•	•	•
Stomatitis	•		•	•	•	
Diarrhö	•	•	•	•	•	•
Verstopfung				•	•	
Übelkeit oder Erbrechen			•	•	•	•
Haut						
Hautausschlag	•	•	•	•	•	
Nagelveränderungen (u. a. Nagelfalzentzündung [Paronychie], Nagelerkrankungen)	•	•	•			
Haarausfall		•	•	•	•	
Trockene Haut	•	•				
Hämatologische Veränderungen						
Anämie				•	•	•
Leukopenie				•	•	•
Thrombozytopenie				•		•
Organ zentrales Nervensystem						
Neuropathie		•		•		•
Organ Niere						
Niereninsuffizienz	•	•		•		•
Körperliche Verfassung						
Fatigue		•		•	•	

	Afatinib	Erlotinib	Gefitinib	Pemetrexed	Gemcitabin	Cisplatin
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; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h; Roche Registration Limited, 2013; AstraZeneca AB, 2014)

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. Für die abschließende Bewertung des Zusatznutzens wurden sie aber gemeinsam betrachtet.

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.

Begründung der Patientenrelevanz der Endpunkte

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, sodass 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 den 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 und Bethge, 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 und Bethge, 2014)¹⁵. 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 EQ-5D, SF 36, 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

¹⁵ Bridges et al. (2012) sowie Mühlbacher und Bethge (2014) widerlegten die Nullhypothese, dass die unerwünschten Effekte eine vergleichbare Relevanz wie tumorassoziierte Symptome oder PFS haben. Obwohl die Forschungsfrage in beiden Studien OS nicht berücksichtigte, ist von einer Umkehr der Ränge nicht auszugehen.

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

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 (Food and Drug Administration, 2007). Auch können PFS-Daten bereits früher erhoben werden als OS-Daten, da PFS das Tumorwachstum erfasst (Food and 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 medizinische Onkologie, 2010), und 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 um fast 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, wenn allein der Endpunkt OS betrachtet wird, verzögern, sodass diese der Allgemeinheit erst zu einem späteren Zeitpunkt zur Verfügung stehen.

Als Vorteil vom PFS wird gesehen, dass dieses nicht durch Folgetherapien oder cross-over beeinflusst wird (Food and 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), sodass kaum ein OS-Effekt mehr gezeigt werden kann. Bei NSCLC-Studien konnte in keiner der bisherigen Erstlinienstudien, welche bei NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen 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 medizinische Onkologie, 2010; Ehninger 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 Ansprechrates

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 allein 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 Endpunkt nur dann sinnvoll, wenn sie auf breit akzeptierten und einfach anzuwendenden Standardkriterien basiert (Eisenhauer et al., 2009). Daher sollte laut Committee for Medicinal 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 Quality of Life Group [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, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e). 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 Schwierigkeiten¹⁶ (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

¹⁶ Wird im Dossier nicht weiter adressiert, da in Deutschland die Mehrheit der Patienten eine Krankenversicherung besitzt, die die Kosten der Behandlung übernimmt.

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.

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 Neuaufretens 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 (Xalkori[®]) und Afatinib (Giotrif[®]) anerkannt worden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014b).

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 aus einem deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (EQ-VAS) zusammen (EuroQoL Group, 2013).

- 1) Der deskriptive Teil (EQ-5D self classifier) besteht aus fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen. In der eingesetzten 3L-Version des Fragebogens gibt es für jede der fünf Dimensionen drei mögliche Ausprägungen: keine Probleme, einige Probleme oder extreme Probleme. Die Patienten wählen für jede Dimension die Ausprägung, die ihre Situation am Tag der Erhebung am besten beschreibt. Durch Kombination der drei Antwortmöglichkeiten über die fünf Dimensionen lassen sich insgesamt 243 Gesundheitszustände abbilden¹⁷. Jeder der 243 möglichen Gesundheitszustände kann einem Utility Score zugeordnet werden, der auf den Präferenzen der Allgemeinbevölkerung basiert. Anders als dieser Utility Score können die Ausprägungen der einzelnen Dimensionen nicht als metrische Variable interpretiert werden, da sie nicht auf einer Kardinalskala basieren. Die EuroQoL weist explizit auf diesen Umstand hin. Eine Darstellung der einzelnen Dimensionen mittels Mittelwert und Standardabweichung ist daher methodisch nicht korrekt. Darüber hinaus stellt der Nutzwert des EQ-5D eine Methode der Erwartungsnutzentheorie dar und ist folglich nicht als ein psychometrisches Instrument zu sehen. Eine fakultative Darstellung der einzelnen Dimensionen ist möglich, besitzt aber keinen Einfluss auf den generierten Nutzwert (vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., 2014). Aufgrund dieser Umstände wurden im vorliegenden Dossier keine Ergebnisse für die einzelnen Dimensionen des Fragebogens vorgelegt.
- 2) Anhand der EQ-VAS können die Patienten ihren Gesundheitsstatus mittels einer Skalierung von 0 (schlechtester möglicher 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)

¹⁷ Der Status 11223 bedeutet z. B., dass der Patient keine Probleme bezüglich Beweglichkeit/Mobilität und Selbstversorgung, einige Probleme hinsichtlich allgemeiner Tätigkeiten und Schmerzen/körperlicher Beschwerden und extreme Probleme bezüglich Angst/Niedergeschlagenheit verspürt.

- 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, 2015a). 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 und 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, 2011). 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, 2013).

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 4-7).

Tabelle 4-7: Häufigkeit der Initialsymptome bei Lungenkarzinomen

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, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e). 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; medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, 2014). Obwohl Bluthusten viel seltener auftritt als Dyspnoe und Husten, kann Bluthusten beängstigend für die Patienten und deren Familien sein (McCannon und Temel, 2012).

Schmerzen

Bei pneumologischen Krankheitsbildern (z. B. NSCLC) zählen Schmerzen neben Dyspnoe und Husten zu den Leitsymptomen (Heigener et al., 2011). 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). Schmerzen haben einen signifikant negativen Einfluss auf die von NSCLC-Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Iyer et al., 2013) und werden von Lungenkrebs-Patienten häufig als schwerwiegend wahrgenommen (Krech et al., 1992).

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 von Mühlbacher

und Bethge: Aus Patientensicht waren die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen. Diese beiden Attribute haben damit die höchste Relevanz bei der Wahl zwischen Therapieoptionen (Mühlbacher und Bethge, 2014)¹⁸. Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten einer Therapie den Vorzug geben, welche die Belastung durch tumorassoziierte Symptome reduziert und die Zeit bis zum Fortschreiten des Tumors verlängert. Das Auftreten von UE wie Übelkeit und Erbrechen folgt nach diesen beiden Entscheidungskriterien, gefolgt von Hautausschlag, Durchfall (Diarrhö), Müdigkeit/Mattigkeit (Fatigue) und Art der Anwendung. Aktuell ist diese Studie mit 211 befragten erwachsenen NSCLC-Patienten im Stadium IV (UICC 7. Auflage) aus Deutschland die größte Patientenpräferenzstudie in dieser Indikation. Methodisch ist die Anwendung eines Discrete Choice Experiments ein vom IQWiG anerkanntes Instrument, um Patientenpräferenzen zu messen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014a).

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).

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

¹⁸ Die Studie von Mühlbacher und Bethge (2014) widerlegt die Nullhypothese, dass die unerwünschten Effekte eine vergleichbare Relevanz wie tumorassoziierte Symptome oder PFS haben. Obwohl die Forschungsfrage in dieser Studie OS nicht berücksichtigt, ist von einer Umkehr der Ränge nicht auszugehen.

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 und Bethge, 2014). 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, Schlaflosigkeit, 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 (Food and 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, 2011).

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

UE

Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011).

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden neben der Gesamtrate der UE auch SUE, UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 nach Version 3.0 (National Cancer Institute, 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-Grads. Es wurden insbesondere die sehr häufigen Nebenwirkungen, medizinisch relevante Nebenwirkungen sowie typische therapieassoziierte Nebenwirkungen berücksichtigt. Zu den im Dossier betrachteten besonderen Nebenwirkungen zählen: Gastrointestinale (Appetitverlust, Stomatitis, Diarrhö, Verstopfung, Übelkeit oder Erbrechen), die Haut betreffende (Hautausschlag [Rash]/Akne, Nagelveränderungen, Haarausfall), hämatologische (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie), das zentrale Nervensystem betreffende (Neuropathie), die Niere betreffende (Niereninsuffizienz), die körperliche Verfassung betreffende (Fatigue) sowie die Atemwege betreffende (Dyspnoe, Husten, ILD [interstitielle Lungenerkrankung {Interstitial Lung Disease}], 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 und 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., 2013c).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. 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 Effekten¹⁹ 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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos 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 verwendet²⁰ 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 Heterogenität²¹ 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.

¹⁹ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

²⁰ 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.

²¹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

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. 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.

Die in den eingeschlossenen Einzelstudien durchgeführten und in den Studienberichten referenzierten Sensitivitätsanalysen wurden dargestellt, sofern sie von den primären Ergebnissen abweichen. Ergänzend wurde auch durch die Betrachtung verschiedener Operationalisierungen der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Sensitivität der Ergebnisse untersucht. Da zwischen dem PFS-Datenschnitt und dem OS-Datenschnitt festgestellt wurde, dass ein Patient mit EGFR-Wild-Typ fälschlicherweise der Subgruppe Del 19 zugeordnet war, wurde aufgrund dieser Umklassifizierung zusätzliche Sensitivitätsanalyse des OS innerhalb der Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen in der Studie LUX-Lung 3 zum OS-Datenschnitt durchgeführt.

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 sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen 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.

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/seltene EGFR-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 zur Baseline, EGFR-Mutation (häufig [L858R, Del 19 und L858R+Del 19] vs. seltene), EGFR-Strata (Del 19, L858R, seltene), 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 seltene), EGFR-Mutationskategorie (häufig [L858R, Del 19 und L858R+Del 19] vs. seltene), EGFR-Mutationskategorie (Del 19, L858R, seltene), 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 die in Tabelle 4-8 aufgelisteten Subgruppen für alle Endpunkte betrachtet:

Tabelle 4-8: Subgruppenmerkmale für die Darstellung des Nutzens und den Nachweis des Zusatznutzens von Afatinib

Merkmal	Darstellung	Präspezifizierte Subgruppe	Subgruppen
ECOG-PS zu Studienbeginn	Dichotom	Präspezifiziert ¹	ECOG-PS 0 vs. ECOG-PS 1
Geschlecht	Dichotom	Präspezifiziert ^{1,2}	männlich; weiblich
Alter zu Studienbeginn	Dichotom	Präspezifiziert ^{1,2}	<65 vs. ≥65 Jahre
Ethnie ³	Dichotom	Stratifizierungsvariable, präspezifiziert ¹	asiatisch vs. nicht-asiatisch
EGFR-Strata	Kategorial	Stratifizierungsvariable, präspezifiziert ¹	L858R vs. Del 19 vs. seltene
EGFR-Mutation	Dichotom	Stratifizierungsvariable, präspezifiziert ¹	Häufige (Del 19 oder L858R) vs. seltene (seltene) EGFR-Mutationen
¹ Subgruppenanalysen präspezifiziert für die Endpunkte PFS, OS und ORR ² Subgruppenanalysen präspezifiziert für die UE Endpunkte ³ nur für die LUX-Lung 3 Studie Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)			

Dabei handelt es sich um die laut VerfO vorgeschriebenen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere) 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. Gehirnetastasen und Studienzentren), bereits durch andere Subgruppenbetrachtungen abgedeckt waren (EGFR-Mutation, Länder/Regionen) oder keine Versorgungsrelevanz hatten (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). Deshalb werden diese Subgruppen aus den in Tabelle 4-9 aufgeführten Gründen nicht im Dossier dargestellt.

Tabelle 4-9: Im Dossier nicht im Detail dargestellte Subgruppenmerkmale für Afatinib

Merkmal	Darstellung	Subgruppen	Begründung für Nicht-Darstellung
Alter zu Studienbeginn	Dichotom	<75; ≥75 Jahre	Durch andere Kategorisierung (Alter zu Studienbeginn: <65 vs. ≥65 Jahre) abgedeckt und geringe Fallzahl in einer Subgruppenkategorie. Daten liegen im Studienbericht vor
Vorhandensein von Hirnmetastasen zur Baseline	Dichotom	Ja, Nein	Geringe Fallzahl in den einzelnen Subgruppenkategorien. Daten liegen im Studienbericht vor
Länder	-	-	Es gab keine <i>a priori</i> geplanten Subgruppen hinsichtlich Ländern → Siehe Subgruppen geografische Regionen
Geografische Regionen	Kategorial	Europa (Belgien, Deutschland Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Österreich, Rumänien, Russland, Ukraine, Ungarn), Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten von Amerika, Asien (Hong Kong, Japan, Korea, Malaysia, Taiwan, Thailand und Philippinen), Andere (Argentinien, Australien, Chile, Brasilien und Peru)	Durch andere Kategorisierung (Ethnie: asiatisch vs. nicht-asiatisch) abgedeckt und geringe Fallzahl in manchen Subgruppenkategorie. Daten liegen im Studienbericht vor
Rauchverhalten	Kategorial	Nieraucher, aktiver Raucher, Ex-Raucher	Die Metabolisierung von Afatinib ist unabhängig der Raucherstatus. Daten liegen im Studienbericht vor
Summe der Durchmesser der Zielläsionen zu Baseline	Kategorial	Populations-Quartile	Keine Versorgungsrelevanz. Daten liegen im Studienbericht vor
Ethnie	Kategorial	Kaukasier, Ostasiaten, anderen Asiaten, andere	Durch andere Kategorisierung (Stratifizierungsvariable Ethnie: asiatisch vs. nicht-asiatisch) abgedeckt. Daten liegen im Studienbericht vor
Ethnie	Kategorial	Fernost-Asiaten (Hong Kong, Japan, Korea, Taiwan) vs. andere	Durch andere Kategorisierung (Stratifizierungsvariable Ethnie: asiatisch vs. nicht-asiatisch) abgedeckt. Daten liegen im Studienbericht vor
EGFR-Mutationskategorie ¹	Kategorial	Del 19, L858R, Exon 20, L861Q, G719S/A/C, T790M, S768I oder andere	Durch andere Kategorisierung (EGFR-Strata) abgedeckt und Daten liegen im Studienbericht vor

Merkmal	Darstellung	Subgruppen	Begründung für Nicht-Darstellung
Del 19	Dichotom	Reduzierte Del 19 (Del 6225 und Del 6223) vs. Andere Del 19	Durch andere Kategorisierung (EGFR-Strata) abgedeckt. Daten liegen im Studienbericht vor
Vorhandensein von HRQOL Symptomen bei Studienbeginn ²	Dichotom	Ja, Nein	Die Ausgangswerte der Fragebögen sind im Dossier dargestellt. Daten liegen im Studienbericht vor
Japanische Zentren	Dichotom	Japanische vs. Nicht-japanische Zentren ³	Nicht relevant, da andere Dosisanpassungsschemata und Diarrhö-Therapien in Japan durchgeführt wurden. Daten liegen im Studienbericht vor
<p>¹ Wenn mehrere EGFR-Mutationen bei einem Patienten nachgewiesen werden konnte, wurde die folgende Regel angewandt: L858R + Del 19 = L858R</p> <p>² Diese Subgruppe war nur für einige PRO-Endpunkte <i>a priori</i> geplant.</p> <p>³ Nur für die Inzidenz von Diarrhö aufgrund von anderen Dosisanpassungsschemata und Diarrhö-Therapien in Japan.</p> <p>Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; HRQOL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); PRO: Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)</p>			

Generell sind Subgruppenanalysen bei fehlender Stratifizierung kritisch zu beurteilen, da die zufällige Verteilung durch die Randomisierung oftmals bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen nicht mehr gewährleistet ist. Zudem ist die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht ausreichend, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen aufzudecken. Dies gilt insbesondere für die Durchführung von nicht präspezifizierten Subgruppenanalysen. Aus diesem Grund und durch Abdeckung in einer anderen Kategorie (Ethnie) wurden post-hoc-Subgruppenanalysen nach Ländern/Regionen und Zentren nicht dargestellt. In der Studie LUX-Lung 3 stammten die 345 teilnehmenden Patienten aus 133 Zentren in 25 Ländern, sodass nur in einem Zentrum bzw. in drei Ländern mehr als 20 Patienten rekrutiert wurden. Für eine aussagekräftige post-hoc-Subgruppenanalyse nach Ländern und Zentren waren die Patientenzahlen je Subgruppe somit zu gering. Da Ethnie Stratifizierungsvariable der Studie LUX-Lung 3 war, ist auch eine Subgruppenanalyse nach Region nicht notwendig. Die Patienten aus der Region Asien waren zu 100,0% asiatischer Ethnie, die Patienten aus der Region Europa zu 97,3% Kaukasier und nur 2 Patienten (0,6%) aus der Region Nordamerika bzw. 26 Patienten (7,5%) aus anderen Regionen (Argentinien, Australien, Chile, Brasilien und Peru). Somit stimmen die Subgruppen Region und Ethnie für mehr als 90,0% der Patienten überein. Zusätzlich erfolgte die Randomisierung der Studie stratifiziert nach Ethnie. Daher ist die Aussagekraft der Subgruppenanalysen nach Ethnie höher zu bewerten.

Für die Subgruppe Raucherstatus gilt zudem, dass aufgrund der fehlenden Metabolisierung von Afatinib über Cytochrom P450 kein Unterschied zwischen den Subgruppen Raucher und Nieraucher zu erwarten ist.

Subgruppenanalysen nach Hirnmetastasen wurden ebenfalls begründet nicht dargestellt (Tabelle 4-10).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass sowohl in den Studienberichten der Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 als auch im hier vorliegenden Dossier bereits sehr umfangreiche Subgruppenanalysen präsentiert wurden. Das IQWiG nahm dazu in der mündlichen Anhörung zu Afatinib wie folgt Stellung: „Zum Thema Effektmodifikation. [...] Wir sind auch hier, glaube ich, an der Grenze der Interpretierbarkeit. Das war eine ziemlich große Herausforderung“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014d).

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 (Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Darstellung von Subgruppenresultaten der LUX-Lung 2 Studie 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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich²². 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“²³, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“²⁴ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“²⁵, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

²² 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.

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

²⁴ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

²⁵ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

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 ist²⁶.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen²⁷.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *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

²⁶ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²⁷ 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.

vergleichender Studien zu Afatinib keine adjustierten indirekten Vergleiche gezogen werden. Daher wird auf die Darstellung der Methodik indirekter adjustierter Vergleiche verzichtet.

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. Der medizinische Nutzen und die Sicherheit von Afatinib wurden durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency [EMA]) bereits bestätigt. Der G-BA hat den Zusatznutzen von Afatinib bei nicht vorbehandelten EGFR-TKI-naiven Patienten (ECOG-PS 0-1) mit EGFR-Mutation Del 19 oder L858R am 8. Mai 2014 bestätigt.²⁸

Entsprechend der Forderung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014e; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b) wird die kleine und heterogene Subgruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen sowie die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Afatinib in dieser Patientenpopulation eingehender betrachtet. Aus diesem Grund werden in den entsprechenden Abschnitten die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Afatinib bei Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen dargestellt (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.3.2.1, 4.3.1.3.3 sowie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015)). Aufgrund der unterschiedlichen EGFR-Mutationen in der Afatinib- und Chemotherapie-Gruppe ist jedoch ein Vergleich zwischen den Studienarmen nicht möglich.

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 zugelassen 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

²⁸ Bei den Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen kam der G-BA zu dem Schluss, dass ein geringerer Nutzen für Afatinib vorlag.

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib lagen jeweils für die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie mehrere Datenschnitte vor. Für die Bewertung des OS wurden die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts verwendet, da dies die präspezifizierte primäre Analyse für diesen Endpunkt war. Die Bewertung aller anderen Endpunkte basiert auf den Datenschnitten zur primären Analyse des PFS, da dies die präspezifizierte Analyse für diese Endpunkte war. Die Ergebnisse auf Basis der OS-Datenschnitte werden ergänzend deskriptiv präsentiert und bestätigen die berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

In Tabelle 4-10 werden die Ergebnisse zur Fragestellung 1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-10: 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		
Gesamtpopulation	HR: 0,88 [0,66; 1,17]	HR: 0,93 [0,72; 1,22]
Del 19-EGFR-Mutation	HR: 0,54 [0,36; 0,79]	HR: 0,64 [0,44; 0,94]
L858R-EGFR-Mutation	HR: 1,30 [0,80; 2,11]	HR: 1,22 [0,81; 1,83]
Seltene EGFR-Mutationen	HR: 2,42 [0,96; 6,11]	HR: 1,48 [0,64; 3,43]
PFS	HR: 0,58 [0,43; 0,78]	HR: 0,28 [0,20; 0,39]
ORR	RR: 2,48 [1,74; 3,55]	RR: 2,92 [2,08; 4,09]
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
(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
(IDV)	IDV: 0,20 [0,10; 0,42]	IDV: 0,61 [0,21; 1,80]
Schmerzen allgemein (ZV)	HR: 0,82 [0,62; 1,10] ^a	HR: 0,70 [0,51; 0,96]^a
Arm/Schulter (SV)	RR: 1,70 [1,08; 2,69]^b	RR: 1,49 [1,05; 2,12]^b
Arm/Schulter (ZV)	HR: 0,94 [0,65; 1,34] ^b	HR: 0,55 [0,38; 0,79]^b
Brust (SV)	RR: 1,24 [0,91; 1,69] ^b	RR: 1,56 [1,11; 2,21]^b
Brust (ZV)	HR: 0,65 [0,44; 0,94]^b	HR: 0,52 [0,35; 0,75]^b
andere (SV)	RR: 1,04 [0,73; 1,49] ^b	RR: 1,51 [1,00; 2,27]^b

Endpunkt	Effektschätzer Afatinib vs. Kombinationschemotherapie [95%-KI]	
	Cisplatin+Pemetrexed	Cisplatin+Gemcitabin
Husten (SV) (ZV) (IDV)	RR: 1,53 [1,16; 2,03]^b HR: 0,60 [0,41; 0,87]^b IDV: 0,27 [0,16; 0,46]	RR: 1,56 [1,22; 1,99]^b HR: 0,45 [0,30; 0,69]^b IDV: 0,59 [0,30; 1,17]
Fatigue (SV) (ZV) (IDV)	RR: 1,40 [0,96; 2,03] ^a HR: 0,69 [0,52; 0,92]^a IDV: 0,13 [0,09; 0,18]	RR: 2,04 [1,33; 3,11]^a HR: 0,53 [0,40; 0,71]^a IDV: 0,10 [0,06; 0,15]
Symptomatik (weitere Symptome)*		
Schlaflosigkeit (ZV)	HR: 1,00 [0,70; 1,43] ^a	HR: 0,46 [0,32; 0,66]^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität*		
Globaler Gesundheitsstatus (V) (ZV)	RR: 1,27 [0,82; 1,96] ^a HR: 1,01 [0,75; 1,37] ^a	RR: 1,87 [1,20; 2,90]^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
Körperliche Funktion (V) (ZV)	RR: 2,17 [1,21; 3,88]^a HR: 0,73 [0,54; 0,98]^a	RR: 1,78 [1,08; 2,92]^a HR: 0,37 [0,26; 0,51]^a
Rollenfunktion (V) (ZV)	RR: 1,14 [0,78; 1,66] ^a HR: 0,93 [0,70; 1,24] ^a	RR: 1,63 [1,04; 2,56]^a HR: 0,65 [0,47; 0,89]^a
Soziale Funktion (V) (ZV)	RR: 1,02 [0,70; 1,47] ^a HR: 0,97 [0,71; 1,31] ^a	RR: 1,93 [1,20; 3,09]^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]
UE		
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]

Endpunkt	Effektschätzer Afatinib vs. Kombinationschemotherapie [95%-KI]	
	Cisplatin+Pemetrexed	Cisplatin+Gemcitabin
Therapieabbrüche aufgrund UE	IDV: 0,28 [0,16; 0,51]	IDV: 0,06 [0,03; 0,09]
Besondere Nebenwirkungen		
- Appetitverlust (R) (ZV) (IDV)	RR: 1,16 [0,79; 1,71] ^a HR: 0,84 [0,62; 1,13] ^a IDV: 0,12 [0,08; 0,16]	RR: 2,25 [1,39; 3,65]^a HR: 0,44 [0,32; 0,59]^a IDV: 0,07 [0,05; 0,11]
- Diarrhö (R) (ZV) (IDV)	RR: 0,34 [0,16; 0,70]^a HR: 7,74 [5,15; 11,63]^a IDV: 19,86 [13,13; 30,04]	RR: 1,02 [0,43; 2,39] ^a HR: 5,57 [3,83; 8,11]^a IDV: 10,71 [6,54; 17,55]
- Haarausfall (R) (ZV) (IDV)	RR: 1,64 [0,68; 3,95] ^b HR: 0,61 [0,46; 0,81]^b IDV: 0,21 [0,12; 0,38]	RR: 4,85 [1,52; 15,43]^b HR: 0,27 [0,20; 0,37]^b IDV: 0,07 [0,03; 0,19]
- Mundschmerzen (ZV), Schluckbeschwerden (ZV) und Stomatitis (IDV)	HR: 2,47 [1,86; 3,28]^b HR: 1,85 [1,31; 2,61]^b IDV: 3,87 [2,41; 6,22]	HR: 2,63 [1,88; 3,68]^b HR: 1,56 [1,06; 2,30]^b IDV: 5,33 [2,35; 12,08]
- (Periphere) Neuropathie (ZV) (IDV)	HR: 1,24 [0,92; 1,67] ^b IDV: 0,17 [0,10; 0,31]	HR: 1,55 [1,12; 2,13]^b IDV: 0,16 [0,05; 0,51]
- Übelkeit und Erbrechen (R) (ZV) (IDV)	RR: 2,62 [1,34; 5,13]^a HR: 0,55 [0,40; 0,74]^a IDV: 0,06 [0,04; 0,08]	RR: 1,49 [0,82; 2,72] ^a HR: 0,25 [0,19; 0,35]^a IDV: 0,01 [0,01; 0,02]
- Verstopfung (R) (ZV) (IDV)	RR: 1,34 [0,90; 1,99] ^a HR: 0,73 [0,51; 1,04] ^a IDV: 0,09 [0,06; 0,14]	RR: 2,27 [1,24; 4,14]^a HR: 0,37 [0,26; 0,54]^a IDV: 0,03 [0,02; 0,07]
Weitere besondere Nebenwirkungen (IDV)		
Anämie	IDV: 0,06 [0,03; 0,12]	IDV: 0,07 [0,04; 0,12]
Leukopenie	IDV: 0,03 [0,01; 0,05]	IDV: 0,01 [0,01; 0,02]
Niereninsuffizienz	IDV: 0,11 [0,05; 0,22]	IDV: 0,13 [0,06; 0,27]
Thrombozytopenie	IDV: n. b.	IDV: 0,03 [0,01; 0,08]
Hautausschlag [Rash]/Akne	IDV: 25,11 [14,03; 44,93]	IDV: 8,39 [4,57; 15,40]
Nagelveränderungen	IDV: n. b.	IDV: n. b.
Nasenbluten	3,51 [0,85; 14,55]	2,71 [0,65; 11,25]
Trockene Haut	IDV: 7,09 [1,74; 28,92]	IDV: 1,80 [0,23; 13,73]

* Für diese ausgewählten Endpunkte werden nur Ergebnisse dargestellt, wenn in mindestens einer RCT statistisch signifikante Unterschiede aufgetreten sind.

^a: EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ (Quality of Life Questionnaire)-C (Cancer [Krebs]) 30

^b: EORTC QLQ-LC (Lung Cancer [Lungenkrebs]) 13

Für den Endpunkt OS werden die Ergebnisse des OS-Datenschnitts präsentiert, während für alle anderen Endpunkte die Ergebnisse des PFS-Datenschnitts dargestellt werden, da es sich jeweils um die präspezifizierten Analysen bzw. um Analysen mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial handelt.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del 19: Deletion im Exon 19; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität); EQ-VAS: EuroQoL-Visual Analog Scale; HR: Hazard Ratio; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); R: Responderanalyse; RR: Relatives Risiko; SV: Symptomverbesserung; UE: Unerwünschtes Ereignis; V: Verbesserung; ZV: Zeit bis zur Verschlechterung

Für die Endpunkte Objektive Ansprechrate und die Verbesserung der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in Abschnitt 4.3 zusätzlich zum Effektmaß RR die Effektmaße OR und RD präsentiert.

Statistisch signifikante Unterschiede sind fett hervorgehoben.

Für den Endpunkt OS²⁹ lagen zum Zeitpunkt der Wiedereinreichung des Dossiers die im statistischen Analyseplan geplanten primären Analysen des OS vor. In der Gesamtpopulation zeigten sich keine Effektunterschiede (Cisplatin+Pemetrexed: HR: 0,88 [0,66; 1,17]; Cisplatin+Gemcitabin: HR: 0,93 [0,72; 1,22]). Bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen zeigte sich ein positiver Trend für Afatinib (Cisplatin+Pemetrexed: HR: 0,78 [0,58, 1,06]; Cisplatin+Gemcitabin: HR 0,83 [0,63; 1,09]), der bei Patienten mit Del 19-Mutation des EGFR statistisch signifikant zugunsten von Afatinib war (Cisplatin+Pemetrexed: HR: 0,54 [0,36; 0,79]; Cisplatin+Gemcitabin: HR: 0,64 [0,44; 0,94]). In der kleinen und sehr heterogenen Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen zeigte sich anhand der OS Daten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Afatinib und einer Chemotherapie.

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 und Fatigue, deren Kontrolle für NSCLC-Patienten mit Symptombelastung von großer Bedeutung sind.

Analysen der UE unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungszeiten zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung durch die Afatinib-Behandlung bei SUE, UE von

²⁹ Für diesen Endpunkt zeigt sich in beiden RCT ein Interaktionstest von $p < 0,05$ bezüglich EGFR-Mutationen, sodass hierfür Subgruppenergebnisse dargestellt werden.

CTCAE-Grad ≥ 3 und Therapieabbrüchen aufgrund UE. Bei den besonderen Nebenwirkungen zeigten sich unterschiedliche Effekte zugunsten und zuungunsten von Afatinib. In beiden Studien war ein Vorteil von Afatinib bei vielen besonderen Nebenwirkungen (z. B. Appetitverlust, Haarausfall, Leukopenie, Neuropathie, Übelkeit und Erbrechen) sowie bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 nachweisbar. 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 UE unter Afatinib im Vergleich zur ZVT trotz der dreifach-längeren Behandlungsdauer (LUX-Lung 3: 14,0% vs. 15,3% und LUX-Lung 6 Studie: 9,6% vs. 39,8%). Afatinib ist im Vergleich zu anderen NSCLC-TKI der einzige TKI, der in vier unterschiedlichen Wirkstoffstärken angeboten wird und damit ein Therapiemanagement mittels individueller Dosisanpassung ermöglicht.

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 3: Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

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

Es wird angenommen, dass sich die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Afatinib in der Zweitlinie, wie in der LUX-Lung 2 Studie gezeigt, auf Patienten in den Folgelinien übertragen lässt. Die Ergebnisse aus der LUX-Lung 2 Studie zu einer Afatinib-Behandlung in der Zweitlinie sind sehr ähnlich zu den Ergebnissen von Afatinib in den Studien LUX-Lung 3 und 6. Darüber hinaus ist der Wirkmechanismus unabhängig von der Therapielinie, sodass von einem positiven Nutzen-Risiko-Profil in dieser Patientenpopulation auszugehen ist.

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

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassung- sstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LUX-Lung 3 (NCT00949650)	Ja	Ja	laufend	voraussichtlich ~53 Monate Beginn: 17. August 2009 Primäranalyse PFS ¹ : Datenschnitt: 09. Februar 2012 Bericht: 4. Juli 2012 (Anpassung: 18. Februar 2013) Zusätzliche Analysen für Zulassungsbörden ¹ : Datenschnitt: 21. Januar 2013 Bericht: 14. März 2013 Primäranalyse OS ¹ : Datenschnitt : 14. November 2013 Bericht: 22. April 2014	Afatinib vs. Cisplatin+ Pemetrexed
LUX-Lung 6 (NCT01121393)	Ja	Ja	laufend	voraussichtlich ~62 Monate Beginn: 27. April 2010 Primäranalyse PFS ¹ : Datenschnitt: 29. Oktober 2012 Bericht: 24. April 2013 Primäranalyse OS ¹ : Datenschnitt: 27. Dezember 2013 Bericht: 25. Juli 2014	Afatinib vs. Cisplatin+ Gemcitabin
LUX-Lung 7 (NCT01466660)	Nein	Ja	laufend	voraussichtlich ~37 Monate Beginn: 13. Dezember 2011	Afatinib vs. Gefitinib
¹ Die Daten im Dossier basieren auf den gekennzeichneten Analysen.					

In der Nutzenbewertung zu Afatinib vom 13.02.2014 wurde die LUX-Lung 8 Studie als weitere verfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet diskutiert (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014b). Die LUX-Lung 8 Studie ist eine randomisierte kontrollierte, offene Phase-III-Studie, die eine Zweitlinien-Therapie mit Afatinib im Vergleich zu Erlotinib bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit plattenepithelialer oder gemischter Histologie nach Einsatz einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie untersucht. Die Patienten wurden nicht nach EGFR-Mutationsstatus selektiert. Aus diesem Grund entspricht diese Studie nicht dem Zulassungsstatus von Afatinib, das zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen angewendet wird (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 16. Februar 2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: 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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

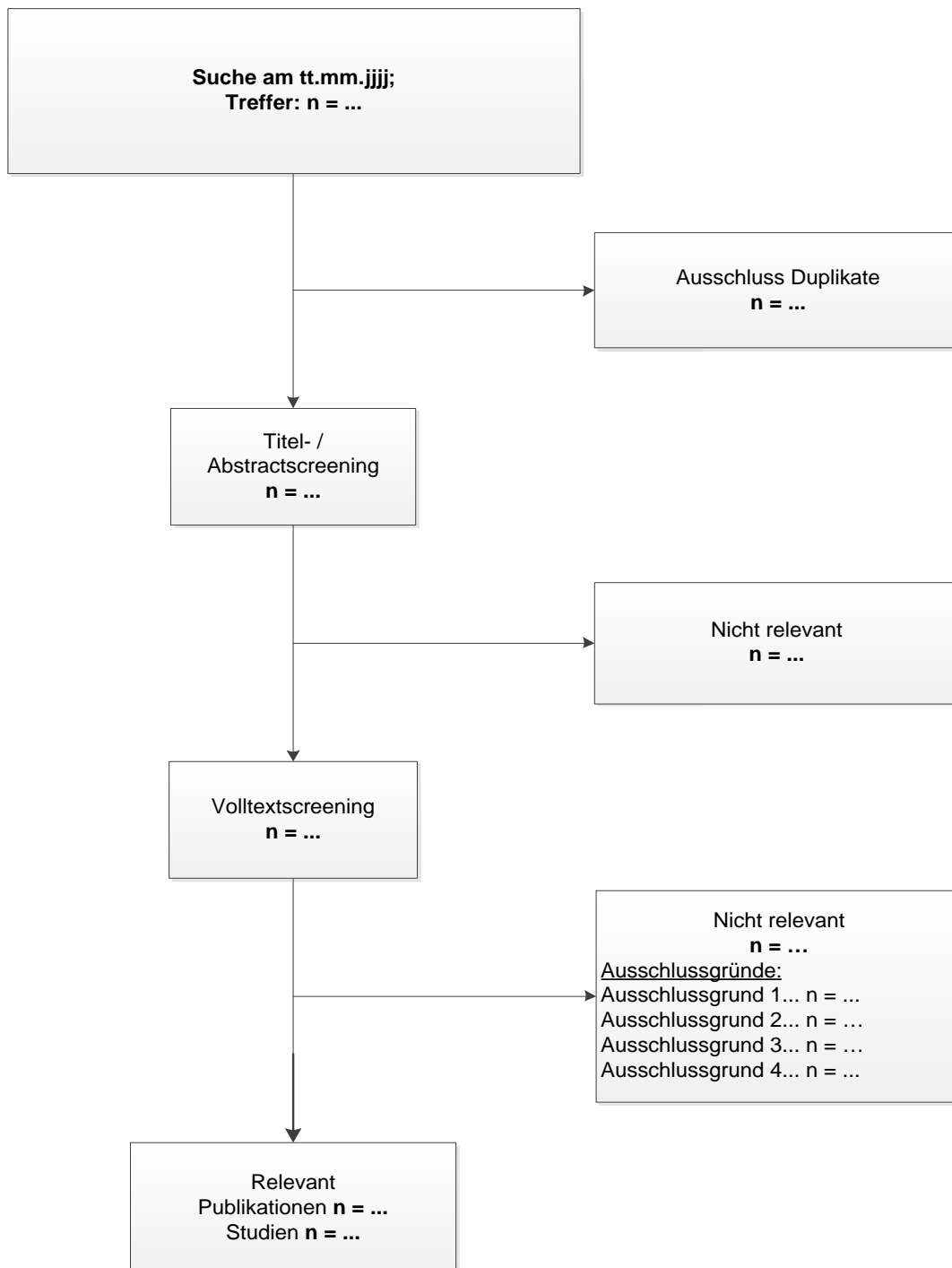


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, wurde eine bibliografische Literaturrecherche mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib in den Datenbanken MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, EMBASE Daily Alerts und Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategien in der jeweiligen

Datenbank sind in Anhang 4-A abgebildet. Die Suchen in den Datenbanken fanden am 16. Februar 2015 statt.

Die Suchergebnisse wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2, in Tabelle 4-4 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Publikationen, die beide Personen als potenziell relevant erachten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Publikationen, 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.

Die Suche nach Afatinib im Anwendungsgebiet ergab eine Trefferzahl von insgesamt 330 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=43) wurden die verbleibenden 287 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 267 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die 20 verbliebenen Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Im Ergebnis entsprachen 16 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche nach RCT mit Afatinib vier relevante Publikationen, die sich auf zwei klinische Studien beziehen: LUX-Lung 3 (Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013b; Yang et al., 2015) und LUX-Lung 6 (Wu et al., 2014; Yang et al., 2015).

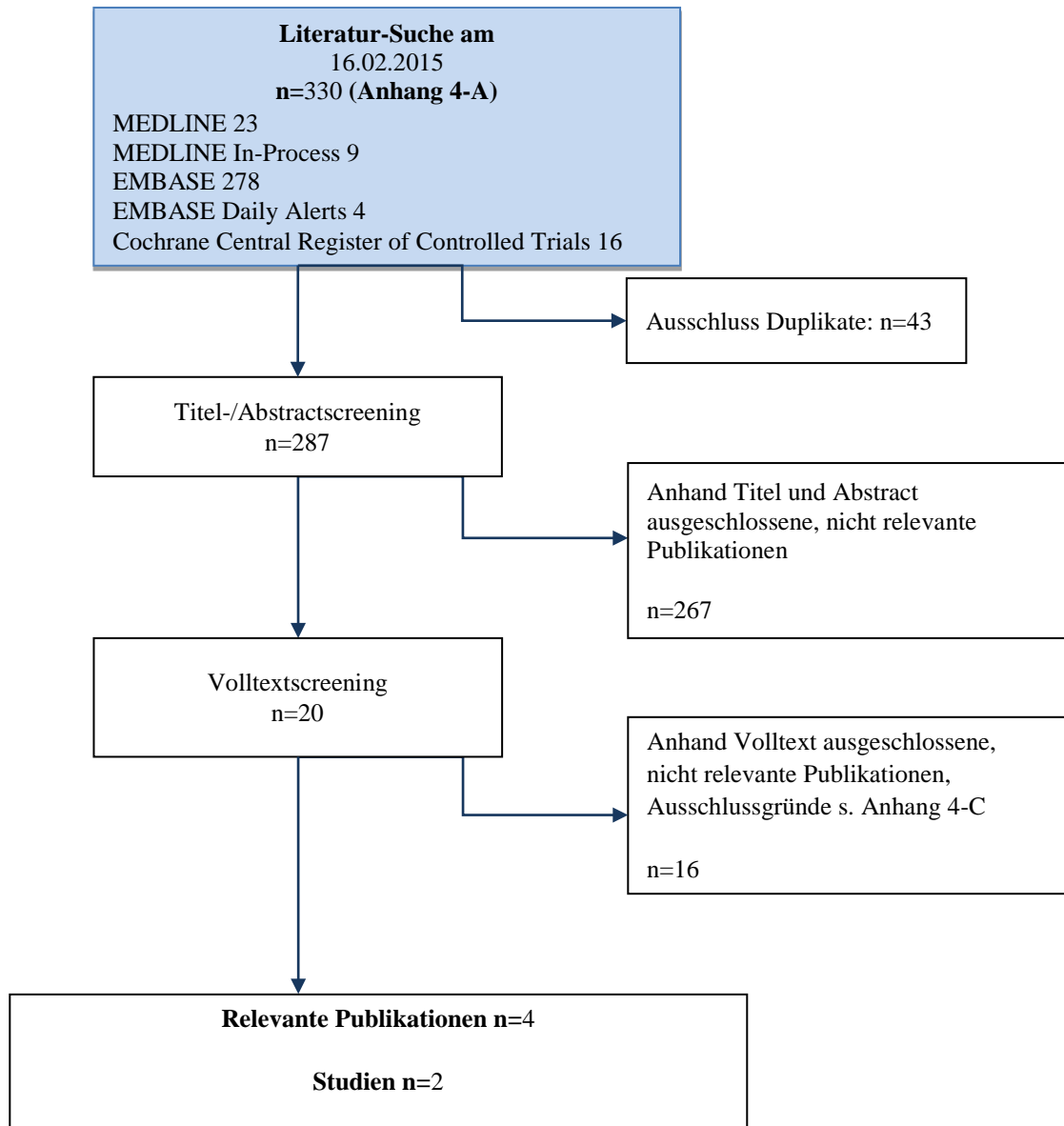


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib

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 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[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 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LUX- Lung 3	ClinicalTrials.gov (NCT00949650) (ClinicalTrials.gov, 2013) WHO-ICTRP (EUCTR2008-005615-18- IE) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2013) EU-CTR (EU Clinical Trials Register, 2015) PharmNet.Bund - Klinische Prüfungen (PharmNet.Bund, 2015)	ja	ja: (Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013b; Yang et al., 2015)	Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen. OS Analyse durchgeführt.
LUX- Lung 6	ClinicalTrials.gov (NCT01121393) (ClinicalTrials.gov, 2015) WHO-ICTRP (NCT01121393) (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2014a)	ja	ja: (Wu et al., 2014; Yang et al., 2015)	Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen. OS Analyse durchgeführt.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand der Registersuche in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO-ICTRP und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund bezieht sich auf den 16. Februar 2015.

Die Studienregistersuche nach RCT mit Afatinib identifizierte zwei relevante Studien, die beide auch in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert wurden. Die LUX-Lung 3 Studie wurde in allen Registern und die LUX-Lung 6 Studie in den Registern Clinicaltrials.gov und WHO-ICTRP identifiziert.

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 (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. 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 (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
LUX-Lung 3 (NCT00949650)	Ja	Ja	Nein	Ja: Studienbericht Primäre PFS-Analyse (Interims-bericht) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b) Studienbericht OS-Analyse (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014d)	Ja: (ClinicalTrials.gov, 2013; World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2013; EU Clinical Trials Register, 2015; PharmNet.Bund, 2015)	Ja: (Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013b; Yang et al., 2015)
LUX-Lung 6 (NCT01121393)	Ja	Ja	Nein	Ja: Studienbericht Primäre PFS-Analyse (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e) Studienbericht OS-Analyse (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a)	Ja: (World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2014a; ClinicalTrials.gov, 2015)	Ja: (Wu et al., 2014; Yang et al., 2015)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Die Recherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib ergab keine für die Nutzenbewertung heranzuziehende RCT mit Vergleich zu weiteren vom G-BA benannten ZVT.

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-E zu hinterlegen.

Die Charakterisierung (Studiendesign, Studienpopulation, Studienverlauf) der eingeschlossenen Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 wurde in Tabelle 4-15 dargestellt. Daran schließt sich die Charakterisierung der Interventionen (Tabelle 4-16) sowie die ausführliche Charakterisierung der Studienpopulationen der LUX-Lung 3 (Tabelle 4-17) und LUX-Lung 6 Studien (Tabelle 4-18) an.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 Primäranalyse PFS*: Datenschnitt: 09. Februar 2012 Bericht: 4. Juli 2012 (Anpassung: 18. Februar 2013) Zusätzliche Analysen für Zulassungsbehörden*: Datenschnitt: 21. Januar 2013 Bericht: 14. März 2013	<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)	Primäranalyse OS*: Datenschnitt : 14. November 2013 Bericht: 22. April 2014	
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 Cisplatin+Gemcitabin: Bis zu 6 Zyklen, sofern	<u>Ort:</u> Asien (China, Südkorea, Thailand) <u>Zeitraum:</u> Laufende Studie, Rekrutierung abgeschlossen Beginn: 27. April 2010 Primäranalyse PFS*: Datenschnitt: 29. Oktober 2012 Bericht: 24. April 2013	<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
				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 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)	Primäranalyse OS*: Datenschnitt: 27. Dezember 2013 Bericht: 25. Juli 2014	

* Die Daten im Dossier basieren auf den gekennzeichneten Analysen.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Afinib	Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
LUX-Lung 3 (NCT00949650)	Afinib-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>Afinib:</u></p> <p>Patienten erhalten Afinib kontinuierlich in einer Startdosierung von 40 mg einmal täglich. Afinib 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-Grads 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 Afinib-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:</p> <p>Ein definiertes verträglichkeitsgesteuertes Dosisreduktionsschema auf eine minimale Dosis von 20 mg täglich wird verwendet, sodass 8-12 Wochen nach Behandlungsstart Patienten, die von der Behandlung profitieren, eine Afinib-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 entsprechender antidiarrhöischer Therapie und Hydratation • 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,

Studie	Afatinib	Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			<p>gemessen anhand des Serumkreatinin, neu auftretende Proteinurie oder neu auftretende Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 50% des Ausgangswertes.</p> <p>Die Behandlung wird permanent ausgesetzt bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (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> <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 $< 100.000/\text{mm}^3$ oder ANC $< 1.500/\text{mm}^3$ verschoben.</p>

Studie	Afatinib	Chemotherapie	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
			<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>
LUX-Lung 6 (NCT01121393)	Afatinib-Startdosis 40 mg, 1 Tablette (oral, q. d.)	Tag 1+8/21 Tage: Gemcitabin (1000 mg/m ²) i. v. + Tag 1/21 Tage: Cisplatin (75 mg/m ²) i. v.	<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 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/mm³ oder ANC <1.500/mm³ 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; i. v.: intravenös; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; q. d.: <i>quaque die</i> (einmal täglich); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; 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	112 (48,7)	57 (49,6)
Seltene	27 (11,7)	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) ^a
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)
^a 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. Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl Patienten in Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in Subgruppe; PS: Performance Status; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; 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)
Seltene	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)
Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl Patienten in Behandlungsarm; n: Anzahl Patienten in Subgruppe; PS: Performance Status; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; LUX-Lung 3 Studie

	Afatinib (N=27)	Cisplatin+Pemetrexed (N=11)
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	59,6 (11,4)	62,8 (10,2)
Median (min-max)	59,0 (42-82)	66,0 (41-73)
Altersgruppen: n (%)		
<65 Jahre	18 (66,7)	4 (36,4)
≥65 Jahre	9 (33,3)	7 (63,6)
Geschlecht: n (%)		
weiblich	15 (55,6)	5 (45,5)
männlich	12 (44,4)	6 (54,5)
Ethnie: n (%)		
asiatisch	17 (63,0)	8 (72,7)
nicht-asiatisch	10 (37,0)	3 (27,3)
Rauchverhalten: n (%)		
Nieraucher	17 (63,0)	9 (81,8)
Ex-Raucher	8 (29,6)	2 (18,2)
Aktiver Raucher	2 (7,4)	0 (0,0)
ECOG-PS: n (%)		
0	13 (48,1)	5 (45,5)
1	14 (51,9)	6 (54,5)
Erkrankungsstadium: n (%)		
Stadium IIA	1 (3,7)	0 (0,0)
Stadium IIIB	1 (3,7)	1 (9,1)
Stadium IV	25 (92,6)	10 (90,9)
Hirnmetastasen: n (%)	7 (25,9)	0 (0,0)
Lebermetastasen: n (%)	7 (25,9)	2 (18,2)
Knochenmetastasen: n (%)	12 (44,4)	3 (27,3)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); Performance Status (Allgemeinzustand)		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; LUX-Lung 6 Studie

	Afatinib (N=26)	Cisplatin+Gemcitabin (N=14)
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	56,0 (13,0)	54,9 (11,0)
Median (min-max)	57,0 (30-79)	58,0 (31 - 69)
Altersgruppen: n (%)		
<65 Jahre	19 (73,1)	13 (92,9)
≥65 Jahre	7 (26,9)	1 (7,1)
Geschlecht: n (%)		
weiblich	16 (61,5)	9 (64,3)
männlich	10 (38,5)	5 (35,7)
Rauchverhalten: n (%)		
Nieraucher	17 (65,4)	12 (85,7)
Ex-Raucher	8 (30,8)	2 (14,3)
Aktiver Raucher	1 (3,8)	0 (0,0)
ECOG-PS: n (%)		
0	5 (19,2)	6 (42,9)
1	21 (80,8)	8 (57,1)
Erkrankungsstadium: n (%)		
Stadium IIB	0 (0,0)	1 (7,1)
Stadium IIIA	0 (0,0)	2 (14,3)
Stadium IIIB	1 (3,8)	0 (0,0)
Stadium IV	25 (96,2)	11 (78,6)
Hirnmetastasen: n (%)	2 (7,7)	1 (7,1)
Lebermetastasen: n (%)	2 (7,7)	3 (21,4)
Knochenmetastasen: n (%)	16 (61,5)	6 (42,9)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); Performance Status (Allgemeinzustand)		

Tabelle 4-21: Mutationstypen der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; LUX-Lung 3 Studie

EGFR-Mutation	Afatinib N=230 n (%)	Cisplatin+Pemetrexed N=115 n (%)
Seltene EGFR-Mutationen	27 (11,7)	11 (9,6)
T790M	2 (0,9)	0 (0,0)
S768I	1 (0,4)	0 (0,0)
L861Q	3 (1,3)	3 (2,6)
Insertion im Exon 20	6 (2,6)	3 (2,6)
L858R+S768I	2 (0,9)	0 (0,0)
L858R+T790M	5 (2,2)	2 (1,7)
Del 19+T790M	3 (1,3)	0 (0,0)
G719S, G719A und G719C	3 (1,3)	1 (0,9)
G719S, G719A und G719C+S768I	0 (0,0)	2 (1,7)
G719S, G719A und G719C+T790M	1 (0,4)	0 (0,0)
Wild-Typ ^a	1 (0,4)	0 (0,0)

^a Nachdem der primäre Studienendpunkt (PFS) erhoben wurde, fand eine Re-Analyse der Tumorproben aller Studienpatienten statt. Dabei zeigte sich, dass aufgrund eines Kennzeichnungsfehlers in einem Testlabor ein Patient mit einem EGFR-Wild-Typ fälschlicherweise in die LUX-Lung 3 Studie eingeschlossen wurde. Wenn nichts anderes angegeben ist, wird dieser Patient in allen folgenden Analysen in der Subgruppe der anderen EGFR-Mutationen berücksichtigt.

Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in Subkategorie der seltenen EGFR-Mutationen

Tabelle 4-22: Mutationstypen der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; LUX-Lung 6 Studie

Seltene EGFR-Mutationen	Afatinib N=26 (n [%])	Cisplatin+Gemcitabin N=14 (n [%])
T790M	1 (0,4)	0 (0,0)
L861Q	6 (2,5)	1 (0,8)
Insertion im Exon 20	6 (2,5)	1 (0,8)
L858R+T790M	0 (0,0)	1 (0,8)
G719S, G719A und G719C	4 (1,7)	5 (4,1)
G719S, G719A und G719C+S768I	4 (1,7)	3 (2,5)
L858R, G719S, G719A und G719C+T790M	1 (0,4)	0 (0,0)
Del 19+S768I	0 (0,0)	1 (0,8)
Del 19+L861Q	1 (0,4)	0 (0,0)
Del 19+G719S, G719A und G719C	0 (0,0)	1 (0,8)
L861Q, G719S, G719A und G719C	3 (1,2)	1 (0,8)

Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten in Subkategorie der seltenen EGFR-Mutationen

Tabelle 4-23: Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen im Afatinib-Behandlungsarm der Studien LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 (Yang et al., 2013a)

Kategorien	<i>de novo</i> T790M	Exon 20 Insertion	Andere (Exon 18, 19, 20, 21)
n	14	23	38
EGFR-Mutationen (n)	T790M (3) T790M+Del 19 (3) T790M+L858R (6) T790M+G719X (1) T790M+L858R+G719X (1)	Exon 20 Insertion (23)	L861Q (12) G719X (8) G719X+S768I (5) G719X+L861Q (3) E709G oder V+L858R (2) S768I+L858R (2) S768I (1) L861P (1) P848L (1) R776H+L858R (1) L861Q+Del 19 (1) K739_1744dup6 (1)
Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; n: Anzahl Patienten in Subkategorie der seltenen EGFR-Mutationen			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Beschreibung der eingeschlossenen Studien

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 Erstlinien-Therapie (Tabelle 4-15). 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 drei Ländern auf Asien (China, Südkorea, Thailand).

Eingeschlossen wurden 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. Weitere Einschlusskriterien sind ein ECOG-PS 0-1, eine Lebenserwartung von mindestens drei 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 vier Wochen vor der Randomisierung oder aktive Metastasen im Gehirn führten zum Ausschluss. Alle weiteren Ausschlusskriterien sind im Anhang 4-E 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/seltene) im Verhältnis 2:1 (Afatinib: Kontrolle).

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 4-16). 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, 2010a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c). Das Dosierschema von Gemcitabin weicht von den Empfehlungen der chinesischen oder deutschen Fachinformation ab (Lilly France S.A., 0000; Nanjing Pharmaceutical Factory Co. Ltd., 0000; Accord Healthcare Limited, 2011; Hexal AG, 2012). Die gemäß deutscher Fachinformation empfohlene Dosis für Gemcitabin in Kombinationstherapien beträgt 1.250 mg/m^2 und liegt damit höher als die in der LUX-Lung 6 Studie angewandte Dosierung. Allerdings entspricht die niedrigere Gemcitabin-Dosis eher der klinischen Realität da die höhere Dosierung, wie z. B. in der AVAiL Studie gezeigt (Reck et al., 2009), zu erheblichen Toxizitäten führte (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014d; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b). 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. Die LUX-Lung 6 Studie ist 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. Basierend auf der gegebenen Dosierung wurde die LUX-Lung 6 Studie von den zuständigen Behörden in Asien genehmigt. Darüber hinaus berücksichtigt die DGHO in ihrer aktuellen Leitlinie (Griesinger et al., 2015) ebenfalls die Ergebnisse aus der Studie LUX-Lung 6.

In Deutschland empfiehlt die DGHO in ihrer aktuellen Leitlinie ein sehr ähnliches Dosisschema (1.000 mg/m^2 Gemcitabin an Tag 1, 8 und 15 sowie 100 mg/m^2 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/m^2 und die von Cisplatin auf 400 mg/m^2 (Griesinger et al., 2015). In der LUX-Lung 6 Studie belief sich die kumulative Gesamtdosis von Gemcitabin ebenfalls auf 12.000 mg/m^2 und die von Cisplatin auf 450 mg/m^2 unter Berücksichtigung der maximal möglichen Anzahl von bis zu 6 Zyklen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2010a). 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 (Reck et al., 2014) bezieht sich in ihren aktuellen Therapieempfehlungen auf eine Publikation mit einem sehr ähnlichen Dosierungsschema von 1.000 mg/m^2 Gemcitabin an Tag 1 und 8 und 70 mg/m^2 Cisplatin an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus (Park et al., 2007).

Der G-BA führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch von Afatinib (2014-B-076) eine Meta-Analyse von Mörth und Vachalis (2014) als neue Evidenz auf. Die Autoren vergleichen in ihrer Analyse verschiedene Mono-Chemotherapien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Kombinationen im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit bei NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium und mit einem ECOG-PS 2. Es werden platinbasierte Chemotherapie-Kombinationen in die Meta-Analyse eingeschlossen, in denen die Dosierung von Gemcitabin ebenfalls unter der Dosierung der deutschen Fachinformation liegt (z. B.

Cisplatin+Gemcitabin 60–1.200 mg/m² und Carboplatin+Gemcitabin 5 AUC – 1.000 mg/m²) (Mörth und Valachis, 2014; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015a). Daher wurde auch in dieser vom G-BA angeführten Publikation davon ausgegangen, dass 1.000mg und 1.200mg vergleichbar sind (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1). 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.

Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der LUX-Lung 6 Studie durch europäische Health Technology Assessment (HTA) Institutionen, wie das National Institute for Health and Care Excellence in England, das Scottish Medicines Consortium in Schottland und die Haute Autorité de Santé in Frankreich ebenfalls berücksichtigt (Haute Autorité de Santé., 2014; National Institute for Health and Care Excellence, 2014; NHS Scotland - Scottish Medicines Consortium, 2014).

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, welches sowohl von der europäischen Zulassungsbehörde als auch von mehreren europäischen HTA Institutionen anerkannt wurde.

Beschreibung der demographischen Eigenschaften der Studienteilnehmer der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie

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 4-17 und Tabelle 4-18). 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). Nachdem der primäre Studienendpunkt (PFS) erhoben wurde, fand eine Re-Analyse der Tumorproben aller Studienpatienten statt. Dabei zeigte sich, dass aufgrund eines Kennzeichnungsfehlers in einem Testlabor ein Patient mit einem EGFR-Wild-Typ fälschlicherweise in die LUX-Lung 3 Studie eingeschlossen wurde. Wenn nichts anderes angegeben ist, wird dieser Patient in allen folgenden Analysen in der Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen berücksichtigt.

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.

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.

Das mittlere Alter der in die LUX-Lung 3 Studie eingeschlossenen Patienten betrug $60,3 \pm 10,1$ Jahre und entspricht damit weitestgehend der Altersspanne der Patienten, die in der Erstlinie palliativ versorgt werden (Durchschnitt $66,1 \pm 9,8$ Jahre) (Tessen, 2014). In der LUX-Lung 3 Studie waren neben Asiaten auch 27,8% der Patienten Kaukasier, von denen wiederum der Großteil aus Europa stammte (21,4%) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014d). Die sich daraus ergebende eingeschränkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wurde vom G-BA in seiner Beschlussfassung vom 08. Mai 2014 bereits festgestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014e). Dabei ist anzumerken, dass die bereits bei der Ersteinreichung der Nutzenbewertung für Afatinib dargestellten Subgruppenanalysen bestätigen, dass für die Endpunkte OS und PFS kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Ethnie vorliegt und auch für Symptomatik, HRQoL und UE zeigten sich insgesamt konsistente Effekte für Asiaten und Nicht-Asiaten (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013d). Im Gegensatz zu 30%-50% der Lungenkarzinome im asiatischen Raum, ist jedoch bei nur etwa 10% der Lungenkarzinompatienten in der westlichen Welt eine EGFR-Mutation nachweisbar (Paez et al., 2004; Shigematsu et al., 2005; Köhler und Schuler, 2011). Dies erklärt den höheren Anteil an asiatischen Patienten in der LUX-Lung 3 Studie. Des Weiteren kommen EGFR-Mutationen bei NSCLC signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern vor (Shigematsu et al., 2005). Diese Faktoren spiegeln sich auch in den Studienpopulationen der LUX-Lung Studien wieder, in denen 64,9% der Patienten in LUX-Lung 3 bzw. 65,4% in LUX-Lung 6 weiblich waren. Es ist zu betonen, dass bei der im Anwendungsgebiet liegenden Population der EGFR-Mutationsstatus und nicht demografische Kriterien entscheidend für die Wirksamkeit von Afatinib ist (Mitsudomi et al., 2005; Okamoto et al., 2010). Dies zeigt sich auch durch die zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten bzw. Männer und Frauen konsistenten Ergebnisse der LUX-Lung 3 bzw. LUX-Lung 6 Studie (Yang et al., 2015). Aus den hier genannten Gründen wird die, für die frühe Nutzenbewertung von Afatinib vorgelegte, Evidenz in Form der Zulassungsstudien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Beschreibung der demographischen Eigenschaften der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen

Neben den häufigen sogenannten in-frame Deletionen des Exon 19 (Del 19) und der Punktmutation L858R im Exon 21, die zusammen ca. 90% der aktivierenden EGFR-Mutationen ausmachen (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.1; (Mok et al., 2013)), existieren

zahlreiche weitere, seltene EGFR-Mutationen des EGFR-Gens. Die heterogene Gruppe der seltenen EGFR-Mutationen ist durch unterschiedliche molekulare Veränderungen oder deren Kombinationen innerhalb der Exone 18-21 charakterisiert, welche sich hinsichtlich ihrer Onkogenität und Sensitivität für TKI unterscheiden.

Nachdem präklinische Ergebnisse des irreversiblen TKI Afatinib dessen Aktivität auch bei seltenen EGFR-Mutationen nachweisen konnten (Solca et al., 2012), wurde die Gruppe der seltenen EGFR-Mutationen auch im klinischen Entwicklungsprogramm von Afatinib berücksichtigt. Die Charakterisierung dieser Patienten in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 ist Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20 zu entnehmen.

In der kleinen Gruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen in der LUX-Lung 3 Studie traten Hirn- (25,9% vs. 0,0%), Leber- (25,9% vs. 18,2%) und Knochenmetastasen (44,4% vs. 27,3%) häufiger im Afatinib-Arm auf. Das mittlere Alter war im Afatinib-Arm um gut drei Jahre geringer als im Chemotherapie-Arm (59,6 Jahre vs. 62,8 Jahre). Der Anteil an Asiaten gegenüber Nicht-Asiaten war im Afatinib-Arm ebenfalls geringer als im Chemotherapie-Arm (63,0% Asiaten vs. 72,7% Asiaten). Abweichungen hinsichtlich des Rauchverhaltens, des Geschlechts und des Erkrankungsstadiums waren zwischen den Behandlungsgruppen nicht zu beobachten. Die Ungleichgewichte hinsichtlich prognostischer Faktoren können zu einer Verzerrung der Behandlungseffekte zuungunsten von Afatinib geführt haben.

In der LUX-Lung 6 Studie war der Anteil der Patienten über 65 Jahre im Chemotherapie-Arm höher (73,1% vs. 92,9%). Zudem lag der Anteil der Patienten mit Lebermetastasen im Chemotherapie-Arm über dem Anteil im Afatinib-Arm (7,7% vs. 21,4%). Der Anteil an Patienten mit ECOG-PS 1 war hingegen im Afatinib-Arm höher als im Chemotherapie-Arm (80,8% vs. 57,1%). Der Vergleich der Erkrankungsstadien zwischen beiden Behandlungsarmen zeigte zudem einen höheren Anteil an Patienten im Stadium IIB und IV in der Afatinib-Gruppe (IIB: 3,8% vs. 0,0%; IV: 96,2% vs. 78,6%) und auch hinsichtlich der Knochenmetastasen bestand eine Unbalanciertheit zuungunsten des Afatinib-Arms (61,5% vs. 42,9%).

Die Tabellen zu den Mutationstypen der seltenen EGFR-Mutationen in den LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien zeigen zudem, dass die Verteilung der Patienten je Mutationstyp zwischen den Behandlungsarmen nicht ausgeglichen war (Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22).

In der LUX-Lung 3 Studie konnte eine seltene EGFR-Mutation für 27 Patienten im Afatinib-Arm (davon ein Patient mit EGFR-Wild-Typ Status) und für 11 Patienten im Cisplatin+Pemetrexed-Arm nachgewiesen werden (Tabelle 4-21). Am häufigsten traten in beiden Behandlungsgruppen L861Q-EGFR-Mutationen, Insertionen im Exon 20 und L858R-T790M-Mutationen auf.

Ähnlich unausgeglichen war die Verteilung der Mutationstypen in der LUX-Lung 6 Studie. Dort waren 26 Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen in der Afatinib-Gruppe und 14 in der Cisplatin+Gemcitabin-Gruppe (Tabelle 4-22). EGFR-Mutationen des Typs G719S, G719A

und G719C sowie G719S, G719A und G719C+S768I kamen in beiden Behandlungsgruppen am häufigsten vor. Zusätzlich konnte bei mehreren Patienten im Afatinib-Arm eine Insertion im Exon 20 oder eine L861Q-Mutation gezeigt werden.

Da die Gruppe der seltenen EGFR-Mutationen klein ist und aus vielen unterschiedlichen Kategorien besteht, gab es beispielsweise in der Studie LUX-Lung 3 keine Patienten mit EGFR-Mutationen des Typs T790M, S768I, L858R+S768I und Del 19+T790M im Cisplatin+Pemetrexed Arm. Da die Kategorien der seltenen EGFR-Mutationen prognostisch sehr unterschiedlich sind, kann dies zu Verzerrungen bei Analysen innerhalb der Gruppe der seltenen EGFR-Mutationen geführt haben.

Da es sich bei der Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen um eine sehr kleine und heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Mutationssubtypen handelt, ist die Aussagekraft aus den Einzelstudien limitiert. Um die Aussagekraft der Individualdaten aus den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 zu erhöhen, wurde daher zusätzlich eine kombinierte Analyse mit insgesamt 75 Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen des Afatinib-Behandlungsarms aus den Studien LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 durchgeführt (Yang et al., 2013a). Aufgrund der geringen Patientenzahlen, dem Einschluss der LUX-Lung 2 Studie in die kombinierte Analyse sowie der prognostischen Unterschiede zwischen den Mutationstypen erfolgte die Auswertung der Wirksamkeitsdaten nur für den Afatinib-Arm innerhalb von Subkategorien der seltenen EGFR-Mutationen.

Diese 75 Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt: *de novo* T790M (Einzelmutation oder eine Kombination mit anderen Mutationen; n=14); Exon 20 Insertionen (n=23); und andere seltene Mutationen (n=38). Innerhalb der anderen seltenen Mutationen waren die häufigsten EGFR-Mutationstypen L861Q (n=12); G719X (n=8); G719X+S768I (n= 5); G719X+L861Q (n=3) (Tabelle 4-23).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LUX-Lung 3	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Niedrig
LUX-Lung 6	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	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, sodass 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 Folgebehandlungen beobachtet. Ein möglicher Einfluss der Folgebehandlungen 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 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	ORR	Symptomatik	HRQoL	UE ³⁰
LUX-Lung 3	•	•	•	•	•	•
LUX-Lung 6	•	•	•	•	•	•

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.

Für die LUX-Lung 3 Studie liegen drei Datenschnitte vor. Der PFS-Datenschnitt (Interims-/Primäranalyse PFS) sowie ein zusätzlicher Datenschnitt, der auf Anforderung der Zulassungsbehörden erfolgte und nur die OS-Daten betrifft. Der OS-Datenschnitt war die Datenbasis für die primären Analysen des OS und wurde für die Bewertung des OS verwendet. Die Bewertung aller anderen Endpunkte basiert auf den Analysen zum PFS-Datenschnitt (Primäre Analyse des PFS). Für alle Endpunkte werden immer die Ergebnisse der präspezifizierten Datenschnitte (Primäranalyse PFS und Primäranalyse OS) berichtet.

Für die LUX-Lung 6 Studie liegen zwei Datenschnitte vor. Für die Bewertung des OS wurde der OS-Datenschnitt (primäre Analyse des OS) verwendet. Für alle anderen Endpunkte basiert die Bewertung auf den Analysen zum PFS-Datenschnitt (Primäre Analyse des PFS). Für alle Endpunkte werden immer die Ergebnisse aller vorliegenden Datenschnitte berichtet.

Ein Vergleich der im Dossier dargestellten Datenschnitte zeigt, dass konsistente Ergebnisse hinsichtlich der Punktschätzer, der Konfidenzintervalle und p-Werte der patientenrelevanten Endpunkte in der Gesamtpopulation vorliegen.

³⁰ Die Endpunktkategorie UE steht hier stellvertretend für die Endpunkte: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie besondere Nebenwirkungen.

Zusätzlich konnten die Therapieeffekte von Afatinib bezüglich Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit aus der LUX-Lung 3 Studie in der LUX-Lung 6 Studie mehrheitlich reproduziert werden.

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 sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen 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). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der

Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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 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 4-26: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	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 (Zweitlinien-Therapie) stellen sich zum Zeitpunkt des OS-Datenschnitts in den Studien wie folgt dar: Von den Patienten der LUX-Lung 3 Studie, die ihre Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnitts bereits beendet hatten, haben 76% der Patienten des Afatinib-Arms und 85% des Cisplatin+Pemetrexed-Arms eine Folgetherapie erhalten. Die Raten in der LUX-Lung 6 Studie fallen etwas niedriger aus, dort erhielten 64% der Patienten des Afatinib-Arms und 63% des Cisplatin+Gemcitabin-Arms entsprechende Folgetherapien (Tabelle 4-28). Auffällig ist der hohe Anteil an Patienten in den Chemotherapie-Armen, die mit einem TKI (Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib) behandelt wurden. In der LUX-Lung 3 Studie wurden 70% der Patienten im Cisplatin+Pemetrexed-Arm gegenüber 40% im Afatinib-Arm mit einem TKI behandelt. In der LUX-Lung 6 Studie erhielten 50% der Patienten im Cisplatin+Gemcitabin-Arm im Vergleich zu 21% im Afatinib-Arm nach Beendigung der Studienmedikation einen TKI. In der LUX-Lung 3 Studie war somit der Anteil der Patienten mit Folgetherapien nicht ausgewogen. Dadurch wird möglicherweise der Effekt von Afatinib auf das OS verglichen mit Cisplatin+Pemetrexed unterschätzt. 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 zuungunsten von Afatinib auszugehen ist.

Tabelle 4-28: Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

	LUX-Lung 3 (OS-Datenschnitt)		LUX-Lung 6 (OS-Datenschnitt)	
	Afatinib N=209	Cisplatin+Pemetrexed N=115	Afatinib N=219	Cisplatin+Gemcitabin N=122
Nach Therapielinie				
Keine systemische Therapie	24%	15%	36%	37%
Zweitlinien-Therapie (nur systemische Therapien)	76%	85%	64%	63%
Drittlinien-Therapie (nur systemische Therapien)	53%	48%	37%	21%
Viertlinien-Therapie (nur systemische Therapien)	31%	25%	19%	12%
weitere Therapielinien (nur systemische Therapien)	16%	19%	6%	7%
Therapieart				
Chemotherapie	69%	47%	60%	26%
EGFR-TKI	40%	70%	21%	50%
EGFR-TKI in Kombination	3%	10%	2%	2%
Andere	3%	4%	7%	7%
Die Auswertung basiert auf der Subpopulation der Patienten, die die Behandlung beendet haben. Daher lässt sich kein valider Vergleich zwischen den Behandlungsarmen ziehen. EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); N: Anzahl der Patienten, die die Therapie beendet haben; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben) TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor				

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 4-29 dargestellt. Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die Anzahl der verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt der primären Analyse des OS der LUX-Lung 3 Studie insgesamt 213 (61,7%; Afatinib: 140 und Cisplatin+Pemetrexed: 73) betrug. In der LUX-Lung 6 Studie waren zum Zeitpunkt der primären Analyse des OS 246 (67,6%; Afatinib: 162 und Cisplatin+Gemcitabin: 84) Patienten verstorben.

Tabelle 4-29: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	medianes Überleben (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
LUX-Lung 3 (PFS-Datenschnitt ^a)	230	67 (29,1)	n. b. [22,6; n. b.]	115	31 (27,0)	n. b. [21,6; n. b.]	1,12 [0,73; 1,73]	0,6046
LUX-Lung 3 (zusätzlicher Datenschnitt ^a)	230	116 (50,4)	28,1 [24,6; 33,0]	115	59 (51,3)	28,2 [20,7; 33,2]	0,91 [0,66; 1,25]	0,5457
LUX-Lung 3 (OS-Datenschnitt ^b)	230	140 (60,9)	28,2 [24,6; 33,6]	115	73 (63,5)	28,2 [20,7; 33,2]	0,88 [0,66; 1,17]	0,3850
LUX-Lung 6 (PFS-Datenschnitt ^a)	242	104 (43,0)	22,1 [20,0; n. b.]	122	51 (41,8)	22,2 [18,0; n. b.]	0,95 [0,68; 1,33]	0,7593
LUX-Lung 6 (OS-Datenschnitt ^b)	242	162 (66,9)	23,1 [20,4; 27,3]	122	84 (68,9)	23,5 [18,0; 25,6]	0,93 [0,72; 1,22]	0,6137

^a Die Daten bezüglich des OS stellen nur eine Interimsanalyse dar. In beiden Studien wurde die primäre Analyse durchgeführt, nachdem ca. 209 Patienten verstorben waren. Der 2. Datenschnitt für die LUX-Lung 3 Studie erfolgte aufgrund der von den Zulassungsbehörden geforderten Analysen der OS-Daten.

^b primäre Analyse des OS (mehr als 209 verstorbene Patienten)

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

Sowohl für die LUX-Lung 3 als auch die LUX-Lung 6 Studie liegen nun für die Bewertung des Endpunkts OS die Ergebnisse der primären Analysen vor (Tabelle 4-29). Auf Basis dieser Überlebensdaten lässt sich weder für die LUX-Lung 3 Studie noch für die LUX-Lung 6 Studie ein Überlebensvorteil von Afatinib gegenüber den Chemotherapie-Armen in der Gesamtpopulation ableiten. Dieses Ergebnis zeigte sich auch auf Basis der unreifen Überlebensdaten (PFS-Datenschnitt) zum Zeitpunkt der Ersteinreichung (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013d).

In der LUX-Lung 3 Studie wurde zum Zeitpunkt des OS-Datenschnitts 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. Zum Zeitpunkt des OS-Datenschnitts wurde das mediane Überleben sowohl im Afatinib-Arm als auch für Patienten im Cisplatin+Pemetrexed-Arm auf 28,2 Monate geschätzt. Der Schätzer für die HR [95%-KI] lag nun bei 0,88 [0,66; 1,17];

$p=0,3850$. Der Vergleich zwischen Afatinib und Cisplatin+Gemcitabin in der LUX-Lung 6 Studie zum Zeitpunkt des PFS-Datenschnitts 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. Zum Zeitpunkt des PFS-Datenschnitts ergaben sich mediane Überlebenszeiten von 23,1 Monaten (Afatinib) und 23,5 Monaten (Cisplatin+Gemcitabin). Die HR [95%-KI] wurde auf 0,93 [0,72; 1,22]; $p=0,6137$ geschätzt. Für den Endpunkt OS zeigen sich somit in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Gesamtpopulation. Für die Interpretation der Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Endpunkt OS aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Folgetherapien (siehe Tabelle 4-28) ein hohes Verzerrungspotenzial bei dieser Population aufweist.

Die im Folgenden dargestellten Kaplan-Meier-Kurven beschreiben die Überlebenschance unter einer Afatinib-Therapie gegenüber der Cisplatin+Pemetrexed-Vergleichstherapie in der LUX-Lung 3 Studie (Abbildung 4-3) und gegenüber der Cisplatin+Gemcitabin-Vergleichstherapie in der LUX-Lung 6 Studie (Abbildung 4-4) zum Zeitpunkt der primären Analyse des Gesamtüberlebens.³¹

³¹ Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des PFS-Datenschnitts (LUX-Lung 3: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b), LUX-Lung 6: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e) sowie des zusätzlichen Datenschnitts für die LUX-Lung 3 Studie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013f) sind den entsprechenden Studienberichten zu entnehmen.

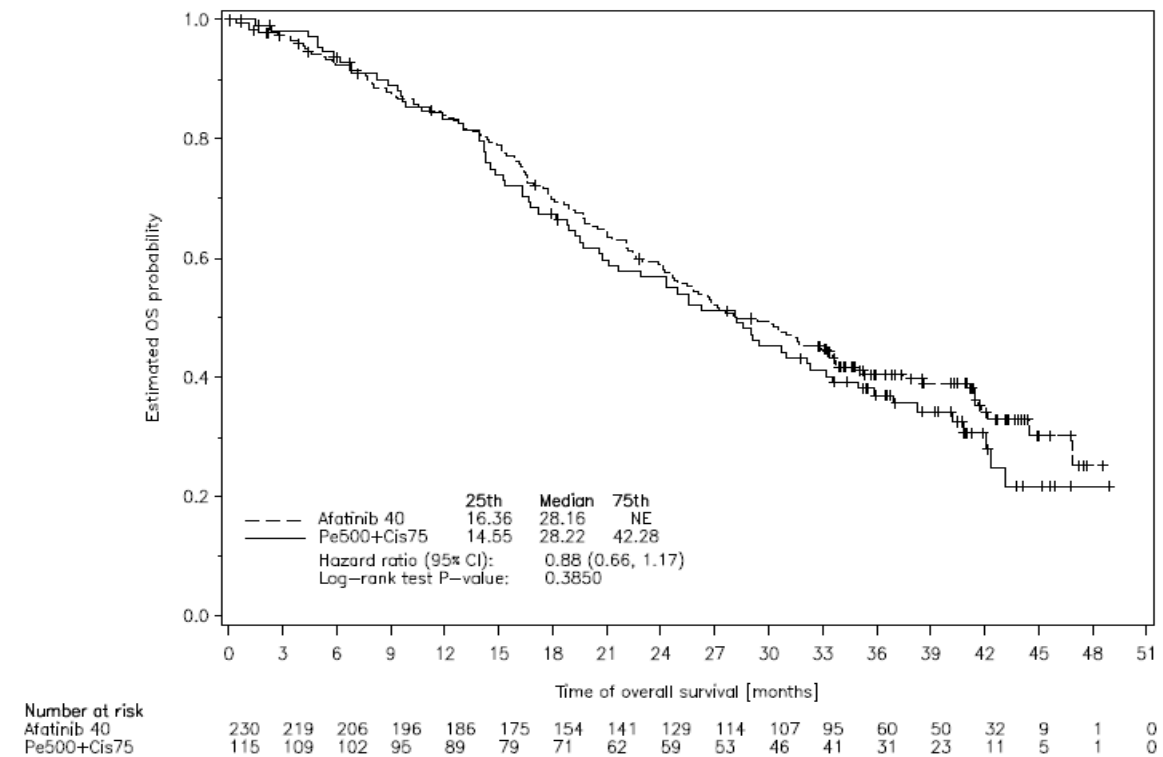


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (LUX-Lung 3 Studie, OS-Datenschnitt)

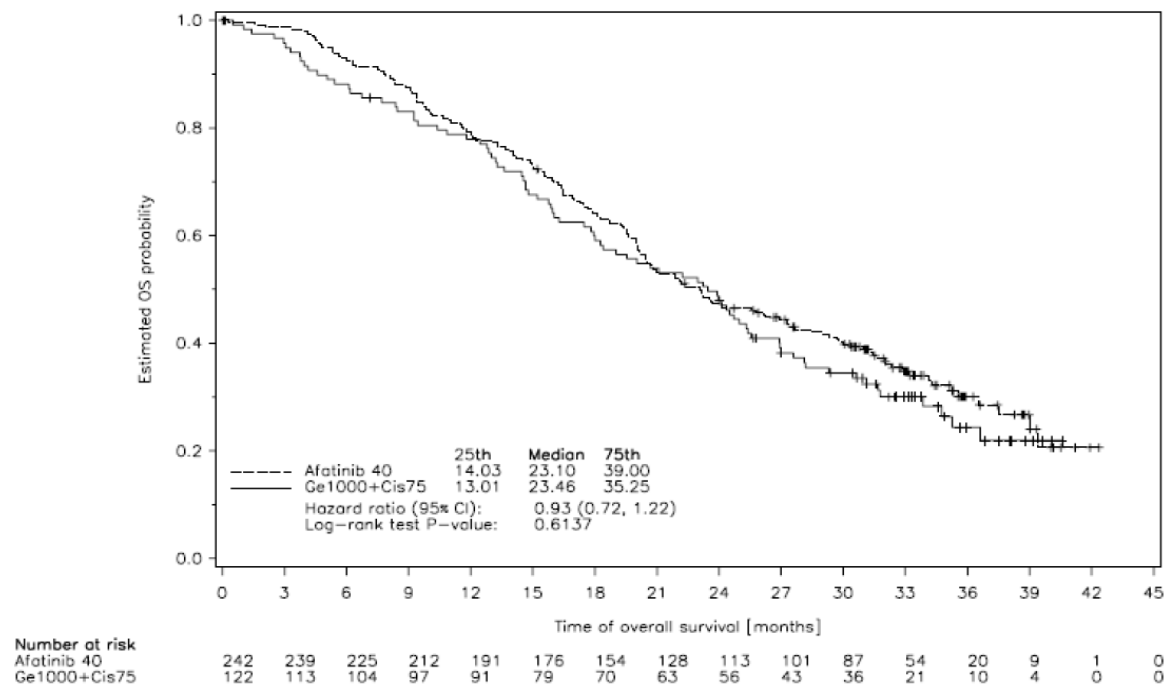


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (LUX-Lung 6 Studie, OS-Datenschnitt)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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.

Trotz der klinischen Heterogenität konnte für OS eine statistische Homogenität gezeigt werden. Eine explorative kombinierte Analyse der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie zum OS zeigte eine Konsistenz zu den im vorliegenden Dossier berichteten Ergebnissen (Yang et al., 2015).

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 4-30: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
LUX-Lung 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	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 (Randomized 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, 2012b). 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 4-32 für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) dargelegt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	medianes PFS (Monate) [95%-KI]	N	n (%)	medianes PFS (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]	p-Wert
LUX-Lung 3 (PFS-Datenschnitt ^a)	230	152 (66,1)	11,1 [9,6; 13,6]	115	69 (60,0)	6,9 [5,4; 8,3]	0,58 [0,43; 0,78]	0,0004
LUX-Lung 3 (OS-Datenschnitt ^b)	230	176 (76,5)	11,2 [9,6; 13,7]	115	70 (60,9)	6,9 [5,4; 8,3]	0,58 [0,43; 0,78]	0,0002
LUX-Lung 6 (PFS-Datenschnitt ^a)	242	157 (64,9)	11,0 [9,7; 13,7]	122	64 (52,5)	5,6 [5,1; 6,7]	0,28 [0,20; 0,39]	<0,0001
LUX-Lung 6 (OS-Datenschnitt ^b)	242	180 (74,4)	11,0 [9,7; 13,7]	122	65 (53,3)	5,6 [4,7; 6,7]	0,28 [0,20; 0,39]	<0,0001

^a Interimsanalysen (bezüglich OS)
^b primäre Analyse des OS

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl gestorbener Patienten; n. b.: nicht berechenbar; p-Wert aus stratifiziertem Logrank-Test; PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben).

Die nachfolgenden Ergebnisse basieren auf den PFS-Datenschnitten. 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 4-32). 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.

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind konsistent mit den tabellarisch zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Die im Folgenden dargestellten Kaplan-Meier-Kurven beschreiben das progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der Primäranalyse (PFS-Datenschnitt) unter Afatinib-Therapie gegenüber der Cisplatin+Pemetrexed-Vergleichstherapie in der LUX-Lung 3 Studie (Abbildung 4-5) und gegenüber der Cisplatin+Gemcitabin-Vergleichstherapie in der LUX-Lung 6 Studie (Abbildung 4-6).³²

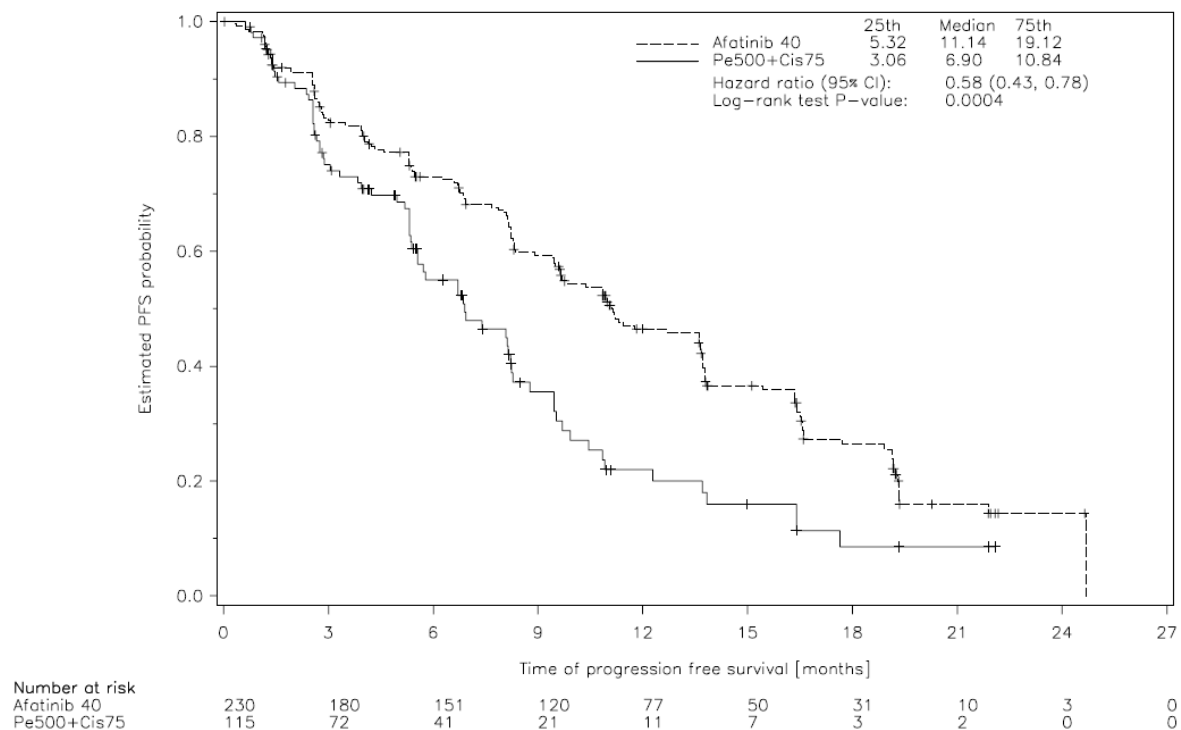


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS (LUX-Lung 3 Studie, PFS-Datenschnitt)

³² Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS zum Zeitpunkt des OS-Datenschnitts sind den Zusatzanalysen zur LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie zu entnehmen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014c).

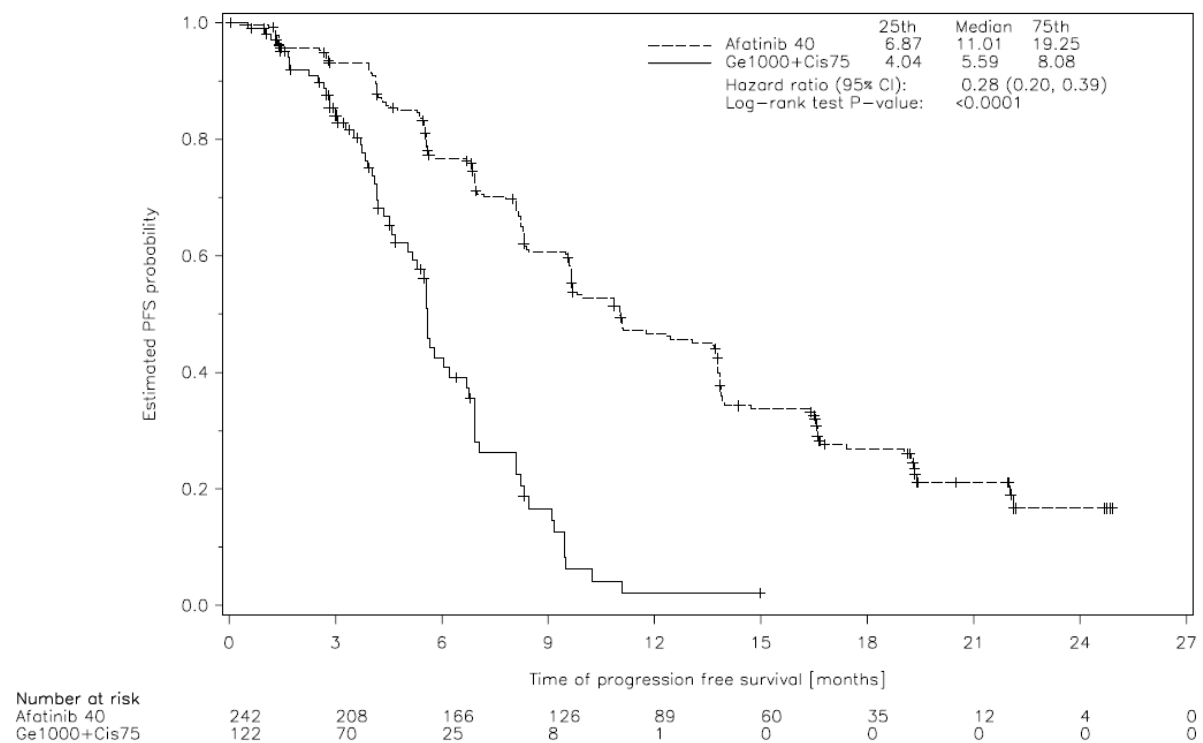


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven zum PFS (LUX-Lung 6 Studie, PFS- Datenschnitt)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4-33: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für objektive Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
LUX-Lung 6	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	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 (Randomized 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 4-35) dargestellt und im Anschluss diskutiert.

Tabelle 4-35: Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie	
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
LUX-Lung 3 (PFS- Datenschnitt)	230	129 (56,1)	115	26 (22,6)	2,48 [1,74; 3,55] 4,37 [2,63; 7,27] 0,34 [0,24; 0,44]	<0,0001
LUX-Lung 3 (OS- Datenschnitt)	230	130 (56,5)	115	26 (22,6)	2,50 [1,75; 3,57] 4,45 [2,68; 7,40] 0,34 [0,24; 0,44]	<0,0001
LUX-Lung 6 (PFS- Datenschnitt)	242	162 (66,9)	122	28 (23,0)	2,92 [2,08; 4,09] 6,80 [4,12; 11,21] 0,44 [0,35; 0,54]	<0,0001
LUX-Lung 6 (OS- Datenschnitt)	242	164 (67,8)	122	28 (23,0)	2,95 [2,11; 4,13] 7,06 [4,28; 11,65] 0,45 [0,35; 0,54]	<0,0001

^a Eigene Berechnungen, unstratifizierte Analysen.
^b p-Wert aus Chi-Quadrat-Test
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); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Die nachfolgenden Ergebnisse basieren auf den PFS-Datenschnitten. 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 4-35). Der Unterschied bei den Ansprechraten ist statistisch signifikant und weist auf einen klinisch relevanten Vorteil von Afatinib hin (RR [95%-KI]: 2,48 [1,74; 3,55]; 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 $p < 0,0001$).

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind konsistent mit den tabellarisch zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte der Studien LUX-Lung 3 bzw. LUX-Lung 6.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4-36: Operationalisierung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	<p>a) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13: Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben (Responderanalysen).</p> <p>b) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.</p>
LUX-Lung 6	<p>a) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13: Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben (Responderanalysen) .</p> <p>b) Jeweils für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.</p>
Für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Operationalisierung a) und b) herangezogen., da die klinische Relevanz berücksichtigt wird	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3 (Responderanalyse)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
LUX-Lung 3 (Zeit bis zur Verschlechterung)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
LUX-Lung 6 (Responderanalyse)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
LUX-Lung 6 (Zeit bis zur Verschlechterung)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch

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 validierte, patientenrelevante und weltweit eingesetzte Instrumente, welche eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf einer Erkrankung aufweisen (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 (Xalkori®) und Afatinib anerkannt worden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014b). Für die Ersteinreichung wurden auch die präspezifizierten Responderanalysen präsentiert, bei denen ein Responder über den besten Score (10 Punkte Veränderung) während des Studienverlaufs definiert war. Auf deren Darstellung wird für die Wiedereinreichung verzichtet, da diese nicht für die Ableitung des Zusatznutzens während der ersten Nutzenbewertung herangezogen wurden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014b) und sich anhand der Responderanalysen basierend auf den mittleren Scores (10 Punkte Veränderung) während des Studienverlaufs klinische relevante Unterschiede besser bewerten lassen. Als weitere Operationalisierung wurden in der

Ersteinreichung auch die durchschnittlichen Ausgangswerte, die Mittelwerte über die Zeit sowie die sich daraus ergebenden Mittelwertdifferenzen dargestellt. Für die Wiedereinreichung wird auf die Darstellung der Mittelwerte über die Zeit sowie die sich ergebenden Mittelwertdifferenzen verzichtet, da bei dieser Auswertung die klinische Relevanz schwerer zu bewerten ist und sie bei der ersten Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde. Relevant ist hier lediglich die Darstellung der Ausgangswerte der Symptomatik, 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 zuungunsten 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 (PFS-Datenschnitt). 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, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e).

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:

Tumorbedingte Symptome:

Schmerzen, Dyspnoe, Fatigue, Bluthusten, Schlaflosigkeit, Husten

Therapieassoziierte Symptome:

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

Die Fatigue ist nicht klar einer Kategorie zuzuordnen und kann sowohl tumorbedingt als auch als therapieassoziiert sein.

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 (Osoba et al., 1998). 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 Neuauftretens 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) und Afatinib anerkannt worden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014b).

Die Ergebnisse für die unterschiedlichen Operationalisierungen sind in Tabelle 4-38 bis Tabelle 4-41 (Responderanalyse) sowie in Tabelle 4-42 bis Tabelle 4-45 (Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) zu finden. Zusätzlich werden in Tabelle 4-46 und Tabelle 4-47 die Ausgangswerte der Symptomatik präsentiert.

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

Symptom	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	218	94 (43,1)	107	31 (29,0)	1,49 [1,07; 2,08] 1,86 [1,13; 3,05] 0,14 [0,03; 0,25]	0,0138
	LUX-Lung 6	225	108 (48,0)	101	34 (33,7)	1,43 [1,05; 1,94] 1,82 [1,12; 2,97] 0,14 [0,03; 0,26]	0,0158
Fatigue	LUX-Lung 3	218	77 (35,3)	107	27 (25,2)	1,40 [0,96; 2,03] 1,62 [0,96; 2,71] 0,10 [0,00; 0,20]	0,0669
	LUX-Lung 6	228	92 (40,4)	101	20 (19,8)	2,04 [1,33; 3,11] 2,74 [1,57; 4,78] 0,21 [0,11; 0,31]	0,0003
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	218	100 (45,9)	106	40 (37,7)	1,22 [0,92; 1,61] 1,40 [0,87; 2,25] 0,08 [-0,03; 0,19]	0,1654
	LUX-Lung 6	228	98 (43,0)	100	32 (32,0)	1,34 [0,97; 1,85] 1,60 [0,98; 2,63] 0,11 [-0,00; 0,22]	0,0612
Schmerzen	LUX-Lung 3	218	74 (33,9)	107	30 (28,0)	1,21 [0,85; 1,73] 1,32 [0,79; 2,19] 0,06 [-0,05; 0,16]	0,2833
	LUX-Lung 6	227	87 (38,3)	101	29 (28,7)	1,33 [0,94; 1,89] 1,54 [0,93; 2,56] 0,10 [-0,01; 0,20]	0,0928
Therapieassoziierte Symptome							
Appetitverlust	LUX-Lung 3	218	64 (29,4)	107	27 (25,2)	1,16 [0,79; 1,71] 1,23 [0,73; 2,08] 0,04 [-0,06; 0,14]	0,4365
	LUX-Lung 6	227	81 (35,7)	101	16 (15,8)	2,25 [1,39; 3,65] 2,95 [1,62; 5,37] 0,20 [0,10; 0,29]	0,0003

Symptom	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
Diarrhö	LUX-Lung 3	218	11 (5,0)	107	16 (15,0)	0,34 [0,16; 0,70] 0,30 [0,13; 0,68] -0,10 [-0,17; -0,03]	0,0024
	LUX-Lung 6	225	16 (7,1)	100	7 (7,0)	1,02 [0,43; 2,39] 1,02 [0,40; 2,56] 0,00 [-0,06; 0,06]	0,9712
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	218	48 (22,0)	107	9 (8,4)	2,62 [1,34; 5,13] 3,07 [1,45; 6,54] 0,14 [0,06; 0,21]	0,0024
	LUX-Lung 6	226	40 (17,7)	101	12 (11,9)	1,49 [0,82; 2,72] 1,59 [0,80; 3,19] 0,06 [-0,02; 0,14]	0,1838
Verstopfung	LUX-Lung 3	218	69 (31,7)	106	25 (23,6)	1,34 [0,90; 1,99] 1,50 [0,88; 2,55] 0,08 [-0,02; 0,18]	0,1333
	LUX-Lung 6	227	56 (24,7)	101	11 (10,9)	2,27 [1,24; 4,14] 2,68 [1,34; 5,37] 0,14 [0,06; 0,22]	0,0043

^a 95%-Konfidenzintervall basierend auf der Normal-Approximation; ^b p-Wert des Chi-Quadrat-Tests
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; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Die Responderanalysen in Tabelle 4-38 beschreiben den Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik zum PFS-Datenschnitt. 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=0,0138) und Übelkeit und Erbrechen (RR [95%-KI]: 2,62 [1,34; 5,13]; p=0,0024) 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=0,0024).

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=0,0003), Dyspnoe (RR [95%-KI]: 1,43 [1,05; 1,94]; p=0,0158), Fatigue (RR [95%-KI]: 2,04 [1,33; 3,11]; p=0,0003) sowie Verstopfung (RR [95%-KI]: 2,27 [1,24; 4,14]; p=0,0043) vor. Für keines der Symptome war ein Nachteil beobachtbar.

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

Symptom	Studie	Afinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RR [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	218	89 (40,8)	107	26 (24,3)	1,68 [1,16; 2,43] 2,15 [1,28; 3,61] 0,17 [0,06; 0,27]	0,0034
	LUX-Lung 6	227	95 (41,9)	101	18 (17,8)	2,35 [1,50; 3,67] 3,32 [1,87; 5,89] 0,24 [0,14; 0,34]	<0,0001
Bluthusten	LUX-Lung 3	218	24 (11)	107	11 (10,3)	1,07 [0,55; 2,10] 1,08 [0,51; 2,30] 0,01 [-0,06; 0,08]	0,8421
	LUX-Lung 6	226	35 (15,5)	100	15 (15,0)	1,03 [0,59; 1,80] 1,04 [0,54; 2,00] 0,00 [-0,08; 0,09]	0,9105
Husten	LUX-Lung 3	218	121 (55,5)	105	38 (36,2)	1,53 [1,16; 2,03] 2,20 [1,36; 3,55] 0,19 [0,08; 0,31]	0,0011
	LUX-Lung 6	228	151 (66,2)	101	43 (42,6)	1,56 [1,22; 1,99] 2,65 [1,64; 4,28] 0,24 [0,12; 0,35]	<0,0001
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	218	66 (30,3)	107	19 (17,8)	1,70 [1,08; 2,69] 2,01 [1,13; 3,57] 0,13 [0,03; 0,22]	0,0158
	LUX-Lung 6	225	93 (41,3)	101	28 (27,7)	1,49 [1,05; 2,12] 1,84 [1,10; 3,06] 0,14 [0,03; 0,24]	0,0187
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	218	91 (41,7)	107	36 (33,6)	1,24 [0,91; 1,69] 1,41 [0,87; 2,29] 0,08 [-0,03; 0,19]	0,1597
	LUX-Lung 6	226	99 (43,8)	100	28 (28,0)	1,56 [1,11; 2,21] 2,00 [1,20; 3,34] 0,16 [0,05; 0,27]	0,0070
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	207	66 (31,9)	98	30 (30,6)	1,04 [0,73; 1,49] 1,06 [0,63; 1,78] 0,01 [-0,10; 0,12]	0,8233
	LUX-Lung 6	215	76 (35,3)	94	22 (23,4)	1,51 [1,00; 2,27] 1,79 [1,03; 3,11] 0,12 [0,01; 0,23]	0,0379

Symptom	Studie	Afinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RR [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
Therapieassoziierte Symptome							
Haarausfall	LUX-Lung 3	218	20 (9,2)	107	6 (5,6)	1,64 [0,68; 3,95] 1,70 [0,66; 4,37] 0,04 [-0,02; 0,09]	0,2653
	LUX-Lung 6	227	33 (14,5)	100	3 (3,0)	4,85 [1,52; 15,43] 5,50 [1,65; 18,38] 0,12 [0,06; 0,17]	0,0021
Mund- schmerzen	LUX-Lung 3	216	16 (7,4)	106	9 (8,5)	0,87 [0,40; 1,91] 0,86 [0,37; 2,02] -0,01 [-0,07; 0,05]	0,7329
	LUX-Lung 6	227	20 (8,8)	100	6 (6,0)	1,47 [0,61; 3,55] 1,51 [0,59; 3,89] 0,03 [-0,03; 0,09]	0,3867
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	218	22 (10,1)	107	9 (8,4)	1,20 [0,57; 2,52] 1,22 [0,54; 2,75] 0,02 [-0,05; 0,08]	0,6279
	LUX-Lung 6	228	27 (11,8)	101	14 (13,9)	0,85 [0,47; 1,56] 0,83 [0,42; 1,67] -0,02 [-0,10; 0,06]	0,6090
Schluck- beschwerden	LUX-Lung 3	218	17 (7,8)	107	12 (11,2)	0,70 [0,34; 1,40] 0,67 [0,31; 1,46] -0,03 [-0,10; 0,04]	0,3099
	LUX-Lung 6	227	17 (7,5)	101	3 (3,0)	2,52 [0,76; 8,41] 2,64 [0,76; 9,24] 0,05 [-0,00; 0,09]	0,1144
^a 95%-Konfidenzintervall basierend auf der Normal-Approximation; ^b p-Wert des Chi-Quadrat-Tests KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der 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; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. p-Wert <0,05 fett geschrieben							

Die nachfolgenden Ergebnisse basieren ebenfalls auf den PFS-Datenschnitten. In der LUX-Lung 3 Studie zeigte sich für die folgenden tumorbedingten Symptome eine statistisch signifikante Überlegenheit von Afinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed: Dyspnoe (RR [95%-KI]: 1,68 [1,16; 2,43]; p=0,0034), Husten (RR [95%-KI]: 1,53 [1,16; 2,03]; p=0,0011) sowie Schmerzen in Arm und Schulter (RR [95%-KI]: 1,70 [1,08; 2,69]; p=0,0158). Das RR ist für diese Symptome signifikant und bestätigt die stärkere Linderung von tumorbedingten Symptomen im Afinib-Arm. 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]; $p < 0,0001$), Husten (RR [95%-KI]: 1,56 [1,22; 1,99]; $p < 0,0001$) sowie der Schmerzen in Arm und Schulter (RR [95%-KI]: 1,49 [1,05; 2,12]; $p = 0,0187$) sind auch in der LUX-Lung 6 Studie für die Afatinib-Patienten signifikant besser. Zusätzlich zeigte sich auch für Schmerzen in der Brust (RR [95%-KI]: 1,56 [1,11; 2,21]; $p = 0,0070$) sowie andere Schmerzen (RR [95%-KI]: 1,51 [1,00; 2,27]; $p = 0,0379$) 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]; $p = 0,0021$ 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.

Die Ergebnisse der LUX-Lung 3 sowie der LUX-Lung 6 Studie sind für die Verbesserung der anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens erfassten Symptomatik konsistent (Tabelle 4-39).

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind konsistent mit den in Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Tabelle 4-40: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalysen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

Symptom	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^a
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	218	98 (45,0)	107	31 (29,0)	1,55 [1,11; 2,16] 2,00 [1,22; 3,29] 0,16 [0,05; 0,27]	0,0057
	LUX-Lung 6	225	108 (48,0)	101	34 (33,7)	1,43 [1,05; 1,94] 1,82 [1,12; 2,97] 0,14 [0,03; 0,26]	0,0158
Fatigue	LUX-Lung 3	218	77 (35,3)	107	27 (25,2)	1,40 [0,96; 2,03] 1,62 [0,96; 2,71] 0,10 [0,00; 0,20]	0,0669
	LUX-Lung 6	228	91 (39,9)	101	20 (19,8)	2,02 [1,32; 3,08] 2,69 [1,54; 4,69] 0,20 [0,10; 0,30]	0,0004

Symptom	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^a
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	218	101 (46,3)	106	40 (37,7)	1,23 [0,92; 1,63] 1,42 [0,89; 2,29] 0,09 [-0,03; 0,20]	0,1432
	LUX-Lung 6	228	98 (43,0)	100	32 (32,0)	1,34 [0,97; 1,85] 1,60 [0,98; 2,63] 0,11 [0,00; 0,22]	0,0612
Schmerzen	LUX-Lung 3	218	75 (34,4)	107	31 (29,0)	1,19 [0,84; 1,68] 1,29 [0,78; 2,13] 0,05 [-0,05; 0,16]	0,3263
	LUX-Lung 6	227	86 (37,9)	101	29 (28,7)	1,32 [0,93; 1,87] 1,51 [0,91; 2,52] 0,09 [-0,02; 0,20]	0,1080
Therapieassoziierte Symptome							
Appetitverlust	LUX-Lung 3	218	66 (30,3)	107	27 (25,2)	1,20 [0,82; 1,76] 1,29 [0,76; 2,17] 0,05 [-0,05; 0,15]	0,3446
	LUX-Lung 6	227	81 (35,7)	101	16 (15,8)	2,25 [1,39; 3,65] 2,95 [1,62; 5,37] 0,20 [0,10; 0,29]	0,0003
Diarrhö	LUX-Lung 3	218	12 (5,5)	107	16 (15,0)	0,37 [0,18; 0,75] 0,33 [0,15; 0,73] -0,09 [-0,17; -0,02]	0,0043
	LUX-Lung 6	225	16 (7,1)	100	7 (7,0)	1,02 [0,43; 2,39] 1,02 [0,40; 2,56] 0,00 [-0,06; 0,06]	0,9712
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	218	48 (22,0)	107	9 (8,4)	2,62 [1,34; 5,13] 3,07 [1,45; 6,54] 0,14 [0,06; 0,21]	0,0024
	LUX-Lung 6	226	41 (18,1)	101	12 (11,9)	1,53 [0,84; 2,78] 1,64 [0,82; 3,28] 0,06 [-0,02; 0,14]	0,1558
Verstopfung	LUX-Lung 3	218	69 (31,7)	106	25 (23,6)	1,34 [0,90; 1,99] 1,50 [0,88; 2,55] 0,08 [-0,02; 0,18]	0,1333
	LUX-Lung 6	227	56 (24,7)	101	11 (10,9)	2,27 [1,24; 4,14] 2,68 [1,34; 5,37] 0,14 [0,06; 0,22]	0,0043
^a 95%-Konfidenzintervall basierend auf der Normal-Approximation; ^b p-Wert des Chi-Quadrat-Tests 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; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. p-Wert <0,05 fett geschrieben							

Tabelle 4-41: Ergebnisse zur Verbesserung der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 (Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

Symptom	Studie	Afininib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^a
Tumorbedingte Symptome							
Dyspnoe	LUX-Lung 3	218	88 (40,4)	107	26 (24,3)	1,66 [1,15; 2,41] 2,11 [1,26; 3,54] 0,16 [0,06; 0,26]	0,0043
	LUX-Lung 6	227	95 (41,9)	101	18 (17,8)	2,35 [1,50; 3,67] 3,32 [1,87; 5,89] 0,24 [0,14; 0,34]	<0,0001
Bluthusten	LUX-Lung 3	218	24 (11,0)	107	11 (10,3)	1,07 [0,55; 2,10] 1,08 [0,51; 2,30] 0,01 [-0,06; 0,08]	0,8421
	LUX-Lung 6	226	35 (15,5)	100	15 (15,0)	1,03 [0,59; 1,80] 1,04 [0,54; 2,00] 0,00 [-0,08; 0,09]	0,9105
Husten	LUX-Lung 3	218	122 (56,0)	105	38 (36,2)	1,55 [1,17; 2,05] 2,24 [1,39; 3,62] 0,20 [0,08; 0,31]	0,0009
	LUX-Lung 6	228	151 (66,2)	101	43 (42,6)	1,56 [1,22; 1,99] 2,65 [1,64; 4,28] 0,24 [0,12; 0,35]	<0,0001
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	218	68 (31,2)	107	19 (17,8)	1,76 [1,12; 2,76] 2,10 [1,18; 3,72] 0,13 [0,04; 0,23]	0,0101
	LUX-Lung 6	225	92 (40,9)	101	28 (27,7)	1,47 [1,04; 2,10] 1,80 [1,08; 3,00] 0,13 [0,02; 0,24]	0,0227
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	218	90 (41,3)	107	36 (33,6)	1,23 [0,90; 1,67] 1,39 [0,86; 2,25] 0,08 [-0,03; 0,19]	0,1841
	LUX-Lung 6	226	98 (43,4)	100	28 (28,0)	1,55 [1,09; 2,19] 1,97 [1,18; 3,28] 0,15 [0,04; 0,26]	0,0086
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	207	67 (32,4)	98	30 (30,6)	1,06 [0,74; 1,51] 1,08 [0,65; 1,82] 0,02 [-0,09; 0,13]	0,7586
	LUX-Lung 6	215	75 (34,9)	94	22 (23,4)	1,49 [0,99; 2,24] 1,75 [1,01; 3,05] 0,11 [0,01; 0,22]	0,0455

Symptom	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^a
Therapieassoziierte Symptome							
Haarausfall	LUX-Lung 3	218	20 (9,2)	107	7 (6,5)	1,40 [0,61; 3,21] 1,44 [0,59; 3,53] 0,03 [-0,03; 0,09]	0,4191
	LUX-Lung 6	227	33 (14,5)	100	3 (3,0)	4,85 [1,52; 15,43] 5,50 [1,65; 18,38] 0,12 [0,06; 0,17]	0,0021
Mund- schmerzen	LUX-Lung 3	216	16 (7,4)	106	9 (8,5)	0,87 [0,40; 1,91] 0,86 [0,37; 2,02] -0,01 [-0,07; 0,05]	0,7329
	LUX-Lung 6	227	20 (8,8)	100	6 (6,0)	1,47 [0,61; 3,55] 1,51 [0,59; 3,89] 0,03 [-0,03; 0,09]	0,3867
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	218	24 (11,0)	107	9 (8,4)	1,31 [0,63; 2,72] 1,35 [0,60; 3,01] 0,03 [-0,04; 0,09]	0,4662
	LUX-Lung 6	228	27 (11,8)	101	14 (13,9)	0,85 [0,47; 1,56] 0,83 [0,42; 1,67] -0,02 [-0,10; 0,06]	0,6090
Schluck- beschwerden	LUX-Lung 3	218	17 (7,8)	107	12 (11,2)	0,70 [0,34; 1,40] 0,67 [0,31; 1,46] -0,03 [-0,10; 0,04]	0,3099
	LUX-Lung 6	227	18 (7,9)	101	3 (3,0)	2,67 [0,80; 8,86] 2,81 [0,81; 9,78] 0,05 [0,00; 0,10]	0,0903
^a 95%-Konfidenzintervall basierend auf der Normal-Approximation; ^b p-Wert des Chi-Quadrat-Tests 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; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. p-Wert <0,05 fett geschrieben							

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

Tabelle 4-42: 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, PFS-Datenschnitt)

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 aus stratifizierter Cox-Regression; 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										

In Tabelle 4-42 wird die Zeit bis zur Verschlechterung der anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfassten Symptome basierend auf den PFS-Datenschnitten dargestellt.³³

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 Studie (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 zuungunsten 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.

³³ Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (PFS-Datenschnitt), wurden für das Dossier erstellt und mit den Zusatzanalysen zur LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie vorgelegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014c).

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

Tabelle 4-43: 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, PFS-Datenschnitt)

Symptom	Studie	Afinib			Chemo- therapie			Behandlungseffekt Afinib 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
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
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

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

Symptom	Studie	Afatinib			Chemo- therapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
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 aus stratifizierter Cox-Regression; 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 4-43 wird die Zeit bis zur Verschlechterung der anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erfassten Symptomatik basierend auf den PFS-Datenschnitten ausgewiesen.³⁴

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 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, 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. Darüber hinaus 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.

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind konsistent mit den in Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.³⁵

³⁴ Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 (PFS-Datenschnitt), wurden für das Dossier erstellt und mit den Zusatzanalysen zur LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie vorgelegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014c).

³⁵ Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik, gemessen anhand der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 (OS-Datenschnitt), wurden für das Dossier erstellt und mit den Zusatzanalysen zur LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie vorgelegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014c).

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

Tabelle 4-44: 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, OS-Datenschnitt)

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	88 (38,3)	27,6	115	55 (47,8)	5,2	0,48	[0,33; 0,68]	<0,0001
	LUX-Lung 6	242	99 (40,9)	18,6	122	51 (41,8)	5,3	0,43	[0,30; 0,62]	<0,0001
Fatigue	LUX-Lung 3	230	152 (66,1)	3,0	115	80 (69,6)	1,7	0,69	[0,52; 0,91]	0,0073
	LUX-Lung 6	242	139 (57,4)	6,3	122	76 (62,3)	1,4	0,52	[0,39; 0,70]	<0,0001
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	230	116 (50,4)	10,4	115	45 (39,1)	20,5	0,98	[0,69; 1,39]	0,8864
	LUX-Lung 6	242	106 (43,8)	17,5	122	50 (41,0)	5,2	0,45	[0,31; 0,65]	<0,0001
Schmerzen	LUX-Lung 3	230	147 (63,9)	4,2	115	72 (62,6)	3,1	0,83	[0,62; 1,10]	0,1882
	LUX-Lung 6	242	147 (60,7)	6,9	122	61 (50,0)	3,4	0,70	[0,51; 0,96]	0,0220
Therapieassoziierte Symptome										
Appetitverlust	LUX-Lung 3	230	140 (60,9)	3,8	115	69 (60,0)	2,8	0,84	[0,62; 1,13]	0,2342
	LUX-Lung 6	242	130 (53,7)	9,8	122	75 (61,5)	1,7	0,43	[0,32; 0,58]	<0,0001
Diarrhö	LUX-Lung 3	230	210 (91,3)	0,8	115	30 (26,1)	13,7	7,80	[5,18; 11,75]	<0,0001
	LUX-Lung 6	242	210 (86,8)	0,8	122	33 (27,0)	10,6	5,48	[3,76; 7,97]	<0,0001
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	230	130 (56,5)	7,4	115	74 (64,3)	2,1	0,55	[0,40; 0,74]	<0,0001
	LUX-Lung 6	242	129 (53,3)	13,0	122	83 (68,0)	1,5	0,25	[0,19; 0,35]	<0,0001

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

Symptom	Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
Verstopfung	LUX-Lung 3	230	108 (47,0)	17,7	115	48 (41,7)	7,6	0,73	[0,52; 1,04]	0,0788
	LUX-Lung 6	242	99 (40,9)	19,4	122	53 (43,4)	3,9	0,37	[0,25; 0,53]	<0,0001

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; 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

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

Tabelle 4-45: 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, OS-Datenschnitt)

Symptom	Studie	Afinib			Chemo- therapie			Behandlungseffekt Afinib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
Tumorbedingte Symptome										
Dyspnoe	LUX-Lung 3	230	121 (52,6)	10,4	115	67 (58,3)	2,9	0,68	[0,50; 0,93]	0,0129
	LUX-Lung 6	242	141 (58,3)	7,7	122	69 (56,6)	1,7	0,53	[0,39; 0,72]	<0,0001
Bluthusten	LUX-Lung 3	230	46 (20,0)	n. b.	115	11 (9,6)	n. b.	1,75	[0,89; 3,45]	0,0999
	LUX-Lung 6	242	73 (30,2)	n. b.	122	15 (12,3)	n. b.	1,14	[0,64; 2,03]	0,6646
Husten	LUX-Lung 3	230	82 (35,7)	27,0	115	44 (38,3)	8,0	0,59	[0,40; 0,87]	0,0062
	LUX-Lung 6	242	84 (34,7)	31,1	122	39 (32,0)	10,3	0,46	[0,30; 0,69]	0,0001
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	230	110 (47,8)	12,1	115	44 (38,3)	28,2	0,92	[0,64; 1,31]	0,6274
	LUX-Lung 6	242	110 (45,5)	15,2	122	47 (38,5)	4,4	0,55	[0,38; 0,79]	0,0010
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	230	83 (36,1)	42,2	115	45 (39,1)	8,3	0,64	[0,44; 0,93]	0,0175
	LUX-Lung 6	242	101 (41,7)	20,7	122	45 (36,9)	5,3	0,52	[0,36; 0,76]	0,0006
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	230	131 (57,0)	4,9	115	49 (42,6)	6,2	1,08	[0,78; 1,51]	0,6358
	LUX-Lung 6	242	118 (48,8)	11,1	122	41 (33,6)	6,1	0,82	[0,57; 1,19]	0,2972
Therapieassoziierte Symptome										
Haarausfall	LUX-Lung 3	230	154 (67,0)	3,5	115	77 (67,0)	1,7	0,60	[0,46; 0,80]	0,0004
	LUX-Lung 6	242	145 (59,9)	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	2,55	[1,90; 3,41]	<0,0001
	LUX-Lung 6	242	193 (79,8)	0,8	122	43 (35,2)	4,7	2,60	[1,86; 3,64]	<0,0001
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	230	159 (69,1)	2,9	115	64 (55,7)	5,1	1,24	[0,92; 1,66]	0,1601
	LUX-Lung 6	242	179 (74,0)	2,2	122	49 (40,2)	5,6	1,53	[1,11; 2,11]	0,0076

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

Symptom	Studie	Afatinib			Chemo- therapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
Schluckbeschwerden	LUX-Lung 3	230	147 (63,9)	2,8	115	43 (37,4)	10,4	1,84	[1,30; 2,59]	0,0004
	LUX-Lung 6	242	135 (55,8)	6,3	122	33 (27,0)	n. b.	1,55	[1,05; 2,29]	0,0235

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; 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

Tabelle 4-46: Ausgangswerte der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a	
			N	MW (SD)
Tumorbedingte Symptome				
Dyspnoe	LUX-Lung 3	Afatinib	224	27,1 (23,8)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	25,5 (29,1)
	LUX-Lung 6	Afatinib	229	25,9 (23,1)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	22,9 (23,0)
Fatigue	LUX-Lung 3	Afatinib	224	30,8 (20,2)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	32,9 (25,7)
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	31,4 (19,4)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	28,8 (20,5)
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	Afatinib	224	29,3 (27,9)
		Cisplatin+Pemetrexed	110	30,0 (31,6)
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	23,6 (23,8)
		Cisplatin+Gemcitabin	108	21,9 (22,9)
Schmerzen	LUX-Lung 3	Afatinib	224	25,5 (23,5)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	23,6 (25,6)
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	24,4 (21,8)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	22,8 (23,1)
Therapieassoziierte Symptome				
Appetitverlust	LUX-Lung 3	Afatinib	224	21,6 (28,0)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	23,7 (29,6)
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	19,3 (23,9)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	18,3 (24,6)

Symptom	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a	
			N	MW (SD)
Diarrhö	LUX-Lung 3	Afatinib	224	6,8 (14,6)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	7,8 (16,8)
	LUX-Lung 6	Afatinib	230	5,8 (14,1)
		Cisplatin+Gemcitabin	108	3,1 (9,7)
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	Afatinib	224	8,5 (17,1)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	6,2 (16,5)
	LUX-Lung 6	Afatinib	231	6,9 (13,9)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	8,7 (17,5)
Verstopfung	LUX-Lung 3	Afatinib	224	16,2 (25,3)
		Cisplatin+Pemetrexed	110	13,3 (19,3)
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	10,2 (19,0)
		Cisplatin+Pemetrexed	109	9,5 (19,3)
^a höhere Werte bedeuten eine stärkere Symptomatik MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung.				

Die in Tabelle 4-46 dargestellten Ausgangswerte der im EORTC QLQ-C30 erfassten Symptomatik zeigt die Ausgangssituation der Patienten vor Behandlungsbeginn.

Tabelle 4-47: Ausgangswerte der Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus dem Fragebogen EORTC QLQ-LC13 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Symptom	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a	
			N	MW (SD)
Tumorbedingte Symptome				
Dyspnoe	LUX-Lung 3	Afatinib	224	22,1 (19,2)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	24,9 (24,1)
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	25,3 (19,0)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	24,0 (20,6)

Symptom	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a	
			N	MW (SD)
Bluthusten	LUX-Lung 3	Afatinib	224	4,2 (12,3)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	4,8 (16,7)
	LUX-Lung 6	Afatinib	231	5,5 (12,8)
		Cisplatin+Gemcitabin	108	6,2 (13,8)
Husten	LUX-Lung 3	Afatinib	224	35,6 (25,6)
		Cisplatin+Pemetrexed	109	32,7 (24,8)
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	37,3 (23,8)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	29,4 (25,9)
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	Afatinib	224	18,9 (24,3)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	12,3 (19,6)
	LUX-Lung 6	Afatinib	230	21,7 (25,7)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	16,8 (21,6)
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	Afatinib	224	22,3 (23,6)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	19,2 (24,0)
	LUX-Lung 6	Afatinib	231	22,1 (22,2)
		Cisplatin+Gemcitabin	108	21,3 (22,5)
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	Afatinib	213	21,6 (26,4)
		Cisplatin+Pemetrexed	101	18,8 (26,0)
	LUX-Lung 6	Afatinib	220	19,2 (22,9)
		Cisplatin+Gemcitabin	103	17,8 (21,3)
Therapieassoziierte Symptome				
Haarausfall	LUX-Lung 3	Afatinib	224	7,1 (20,7)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	5,1 (16,3)
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	9,2 (19,7)
		Cisplatin+Gemcitabin	108	6,2 (15,9)

Symptom	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a	
			N	MW (SD)
Mundschmerzen	LUX-Lung 3	Afatinib	222	6,8 (15,5)
		Cisplatin+Pemetrexed	110	4,8 (14,2)
	LUX-Lung 6	Afatinib	231	6,6 (16,9)
		Cisplatin+Gemcitabin	108	4,0 (13,5)
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	Afatinib	224	8,8 (6,0)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	8,7 (0,0)
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	6,3 (14,5)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	7,3 (15,3)
Schluckbeschwerden	LUX-Lung 3	Afatinib	224	5,5 (14,3)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	6,3 (17,7)
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	4,6 (13,8)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	3,4 (11,1)
^a höhere Werte bedeuten eine stärkere Symptomatik MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung.				

Die in Tabelle 4-47 dargestellten Ausgangswerte der im EORTC QLQ-LC13 Fragebogen erfassten Symptomatik veranschaulichen die Ausgangssituation der Patienten vor Behandlungsbeginn.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4-48: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	<ul style="list-style-type: none"> a) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Anteil an Patienten, die eine durchschnittliche Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben (Responderanalyse). b) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte. c) 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.
LUX-Lung 6	<ul style="list-style-type: none"> a) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Anteil an Patienten, die eine durchschnittliche Verbesserung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben (Responderanalyse). b) Jeweils für die Skalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, körperliche, emotionale, kognitive und soziale Funktion: Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte. c) 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.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3 (Responderanalysen)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
LUX-Lung 3 (Zeit bis zur Verschlechterung)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
LUX-Lung 3 (EQ-5D Analysen)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
LUX-Lung 6 (Responderanalysen)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
LUX-Lung 6 (Zeit bis zur Verschlechterung)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Hoch
LUX-Lung 6 (EQ-5D Analysen)	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	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, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e).

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 bei der 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 4-50 und Tabelle 4-51 (Responderanalysen HRQoL), in Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) sowie in Tabelle 4-55 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Fragebogens) zu finden. In Tabelle 4-54 werden die Ausgangswerte der HRQoL präsentiert.

Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

Domäne	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	218	57 (26,1)	107	22 (20,6)	1,27 [0,82; 1,96] 1,37 [0,78; 2,39] 0,06 [-0,04; 0,15]	0,2699
	LUX-Lung 6	228	80 (35,1)	101	19 (18,8)	1,87 [1,20; 2,90] 2,33 [1,32; 4,12] 0,16 [0,06; 0,26]	0,0030
Emotionale Funktion	LUX-Lung 3	218	77 (35,3)	107	35 (32,7)	1,08 [0,78; 1,50] 1,12 [0,69; 1,83] 0,03 [-0,08; 0,14]	0,6416
	LUX-Lung 6	228	67 (29,4)	101	23 (22,8)	1,29 [0,85; 1,95] 1,41 [0,82; 2,43] 0,07 [-0,03; 0,17]	0,2145
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	218	38 (17,4)	107	17 (15,9)	1,10 [0,65; 1,85] 1,12 [0,60; 2,09] 0,02 [-0,07; 0,10]	0,7273
	LUX-Lung 6	228	56 (24,6)	101	21 (20,8)	1,18 [0,76; 1,84] 1,24 [0,70; 2,19] 0,04 [-0,06; 0,13]	0,4564

Domäne	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	218	53 (24,3)	107	12 (11,2)	2,17 [1,21; 3,88] 2,54 [1,29; 5,00] 0,13 [0,05; 0,21]	0,0055
	LUX-Lung 6	227	64 (28,2)	101	16 (15,8)	1,78 [1,08; 2,92] 2,09 [1,14; 3,83] 0,12 [0,03; 0,22]	0,0162
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	218	65 (29,8)	107	28 (26,2)	1,14 [0,78; 1,66] 1,20 [0,71; 2,02] 0,04 [-0,07; 0,14]	0,4941
	LUX-Lung 6	228	70 (30,7)	101	19 (18,8)	1,63 [1,04; 2,56] 1,91 [1,08; 3,39] 0,12 [0,02; 0,22]	0,0251
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	217	62 (28,6)	107	30 (28,0)	1,02 [0,70; 1,47] 1,03 [0,61; 1,72] 0,01 [-0,10; 0,11]	0,9201
	LUX-Lung 6	228	74 (32,5)	101	17 (16,8)	1,93 [1,20; 3,09] 2,37 [1,32; 4,28] 0,16 [0,06; 0,25]	0,0035

^a 95%-Konfidenzintervall basierend auf der Normal-Approximation; ^b p-Wert des Chi-Quadrat-Tests
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; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.
p-Wert <0,05 fett geschrieben

Die Ergebnisse der Responderanalyse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 basierend auf den PFS-Datenschnitten sind in Tabelle 4-50 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=0,0055).

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich unter Afatinib eine umfangreichere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 als unter Cisplatin+Gemcitabin. Der globale Gesundheitsstatus verbesserte sich bei 35,1% der Afatinib-Patienten und bei 18,8% der Cisplatin+Gemcitabin-Patienten (RR [95%-KI]: 1,87 [1,20; 2,90]; p=0,0030). 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=0,0162). Eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte bei der Rollenfunktion (HR [95%-KI]: 1,63 [1,04; 2,56]; p=0,0251) bzw. bei der sozialen Funktion (HR [95%-KI]: 1,93 [1,20; 3,09]; p=0,0035) ergab sich bei statistisch signifikant mehr Patienten in der Afatinib-Gruppe. Ein Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin ist somit für diese Endpunkte nachgewiesen.

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind konsistent mit den in Tabelle 4-51 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Tabelle 4-51: Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Responderanalyse) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

Domäne	Studie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI] ^a OR [95%-KI] ^a RD [95%-KI] ^a	p-Wert ^b
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	218	58 (26,6)	107	22 (20,6)	1,29 [0,84; 1,99] 1,40 [0,80; 2,44] 0,06 [-0,04; 0,16]	0,2345
	LUX-Lung 6	228	78 (34,2)	101	19 (18,8)	1,82 [1,17; 2,83] 2,24 [1,27; 3,96] 0,15 [0,06; 0,25]	0,0047
Emotionale Funktion	LUX-Lung 3	218	76 (34,9)	107	36 (33,6)	1,04 [0,75; 1,43] 1,06 [0,65; 1,72] 0,01 [-0,10; 0,12]	0,8282
	LUX-Lung 6	228	67 (29,4)	101	23 (22,8)	1,29 [0,85; 1,95] 1,41 [0,82; 2,43] 0,07 [-0,03; 0,17]	0,2145
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	218	35 (16,1)	107	17 (15,9)	1,01 [0,59; 1,72] 1,01 [0,54; 1,90] 0,00 [-0,08; 0,09]	0,9692
	LUX-Lung 6	228	55 (24,1)	101	21 (20,8)	1,16 [0,74; 1,81] 1,21 [0,69; 2,14] 0,03 [-0,06; 0,13]	0,5085
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	218	53 (24,3)	107	12 (11,2)	2,17 [1,21; 3,88] 2,54 [1,29; 5,00] 0,13 [0,05; 0,21]	0,0055
	LUX-Lung 6	227	64 (28,2)	101	16 (15,8)	1,78 [1,08; 2,92] 2,09 [1,14; 3,83] 0,12 [0,03; 0,22]	0,0162
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	218	64 (29,4)	107	29 (27,1)	1,08 [0,75; 1,57] 1,12 [0,67; 1,87] 0,02 [-0,08; 0,13]	0,6725
	LUX-Lung 6	228	69 (30,3)	101	19 (18,8)	1,61 [1,03; 2,52] 1,87 [1,06; 3,32] 0,11 [0,02; 0,21]	0,0304
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	217	62 (28,6)	107	30 (28,0)	1,02 [0,70; 1,47] 1,03 [0,61; 1,72] 0,01 [-0,10; 0,11]	0,9201
	LUX-Lung 6	228	75 (32,9)	101	17 (16,8)	1,95 [1,22; 3,13] 2,42 [1,34; 4,37] 0,16 [0,07; 0,26]	0,0028

^a 95%-Konfidenzintervall basierend auf der Normal-Approximation; ^b p-Wert des Chi-Quadrat-Tests

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; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Tabelle 4-52: 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, PFS-Datenschnitt)

Domäne	Studie	Afininib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afininib 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 aus stratifizierter Cox-Regression; 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 basierend auf den PFS-Datenschnitten ist in Tabelle 4-52 ausgewiesen.³⁶

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), der emotionalen Funktion (HR [95%-KI]: 0,54 [0,38; 0,77]; p=0,0005), körperlichen Funktion (HR [95%-KI]: 0,37 [0,26; 0,51]; p<0,0001) und sozialen 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.

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind konsistent mit den in Tabelle 4-53 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.³⁷

³⁶ Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (PFS-Datenschnitt), wurden für das Dossier erstellt und mit den Zusatzanalysen zur LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie vorgelegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014c).

³⁷ Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 (OS-Datenschnitt), wurden für das Dossier erstellt und mit den Zusatzanalysen zur LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie vorgelegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014c).

Tabelle 4-53: 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, OS-Datenschnitt)

Domäne	Studie	Afinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afinib vs. Chemotherapie		
		N	n (%)	Median (Monate)	N	n (%)	Median (Monate)	HR	95%-KI	p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	230	144 (62,6)	3,5	115	65 (56,5)	3,8	1,00	[0,74; 1,35]	0,9974
	LUX-Lung 6	242	140 (57,9)	9,3	122	64 (52,5)	2,8	0,55	[0,40; 0,75]	0,0001
Emotionale Funktion	LUX-Lung 3	230	114 (49,6)	12,1	115	45 (39,1)	8,5	0,91	[0,64; 1,30]	0,6119
	LUX-Lung 6	242	116 (47,9)	13,8	122	51 (41,8)	3,9	0,54	[0,38; 0,77]	0,0004
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	230	144 (62,6)	4,9	115	69 (60,0)	3,1	0,77	[0,57; 1,03]	0,0778
	LUX-Lung 6	242	152 (62,8)	6,3	122	57 (46,7)	2,9	0,69	[0,50; 0,95]	0,0219
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	230	139 (60,4)	5,6	115	70 (60,9)	2,8	0,73	[0,54; 0,98]	0,0312
	LUX-Lung 6	242	117 (48,3)	15,2	122	66 (54,1)	2,2	0,36	[0,26; 0,50]	<0,0001
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	230	157 (68,3)	2,9	115	70 (60,9)	2,4	0,92	[0,69; 1,23]	0,5854
	LUX-Lung 6	242	144 (59,5)	6,3	122	62 (50,8)	2,2	0,65	[0,47; 0,88]	0,0047
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	230	136 (59,1)	4,8	115	62 (53,9)	3,5	0,98	[0,72; 1,33]	0,8908
	LUX-Lung 6	242	139 (57,4)	5,8	122	75 (61,5)	2,0	0,53	[0,39; 0,71]	<0,0001

HR: Hazard Ratio aus stratifizierter Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall aus stratifizierter Cox-Regression; 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

Tabelle 4-54: Ausgangswerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Domäne	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a	
			N	MW (SD)
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	Afatinib	224	66,0 (19,8)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	59,9 (22,2)
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	62,1 (20,9)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	66,7 (19,3)
Emotionale Funktion	LUX-Lung 3	Afatinib	224	78,2 (17,4)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	72,9 (22,7)
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	83,5 (17,0)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	80,4 (19,1)
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	Afatinib	224	86,6 (16,5)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	84,4 (18,8)
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	86,8 (16,2)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	86,7 (16,3)
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	Afatinib	224	80,5 (19,6)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	77,6 (21,0)
	LUX-Lung 6	Afatinib	232	78,6 (18,8)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	80,9 (18,3)
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	Afatinib	224	77,2 (26,0)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	73,0 (27,8)
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	77,5 (24,5)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	80,6 (23,0)

Domäne	Studie	Behandlung	Ausgangswert ^a	
			N	MW (SD)
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	Afatinib	223	79,3 (21,7)
		Cisplatin+Pemetrexed	111	75,8 (25,2)
	LUX-Lung 6	Afatinib	233	73,5 (23,4)
		Cisplatin+Gemcitabin	109	72,9 (23,0)

^a hohe Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität
in Quelldatei sind die Werte negativ dargestellt
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung

Die in Tabelle 4-54 dargestellten Ausgangswerte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 zeigen die Ausgangssituation der Patienten vor Behandlungsbeginn.

Tabelle 4-55: 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	Mittelwert- differenz	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, KI und p-Wert aus longitudinale Modell adjustiert für EGFR-Mutationsstatus und Rasse (nur LUX-Lung 3); Mittelwert bis zur medianen Follow-up-Zeit
EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität); EQ-VAS: EuroQoL-Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall
p-Wert <0,05 fett geschrieben

In Tabelle 4-55 wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich anhand des EQ-5D UK Utility Scores sowie der EQ-VAS Skala basierend auf den PFS-Datenschnitten 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 Scores [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.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D UK Utility Scores sowie der EQ-VAS Skala, wurden die Ergebnisse nur zum PFS-Datenschnitt ausgewertet. Da bei den präspezifizierten Analysen zum EQ-5D und EQ-VAS geplant war nur Daten der Zeitpunkte zu verwenden, an denen noch mindestens 30% der Patienten pro Behandlungsarm noch beobachtet wurden, konnten zwischen dem PFS-Datenschnitt und dem OS-Datenschnitt keine Änderungen auftreten. Daher wurde auf eine erneute Auswertung verzichtet.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4-56: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 3	Anzahl Patienten mit UE pro Patientenjahr (Inzidenzdichte und IDV) Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl von Patienten mit UE pro Patientenjahr. In die Analyse geht jeder Patient mit seiner Zeit unter Risiko für das UE ein. Dieser Zeitraum unter Risiko eines einzelnen Patienten beginnt mit der ersten Einnahme der Studienmedikation und endet zum Zeitpunkt des Auftretens des jeweiligen UE bzw. mit dem Ende der Behandlung.
LUX-Lung 6	Anzahl Patienten mit UE pro Patientenjahr (Inzidenzdichte und IDV) Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl von Patienten mit UE pro Patientenjahr. In die Analyse geht jeder Patient mit seiner Zeit unter Risiko für das UE ein. Dieser Zeitraum unter Risiko eines einzelnen Patienten beginnt mit der ersten Einnahme der Studienmedikation und endet zum Zeitpunkt des Auftretens des jeweiligen UE bzw. mit dem Ende der Behandlung.

In der LUX-Lung 3 Studie lag die mediane Behandlungszeit sowohl zum PFS-Datenschnitt als auch zum OS-Datenschnitt im Afatinib-Arm bei 336 Tagen, während sie im Cisplatin+Pemetrexed-Arm 105 Tage betrug. Die Afatinib- und Chemotherapie-Behandlung erfolgte entweder bis zur Krankheitsprogression oder bis zur nicht tolerierbaren Unverträglichkeit. Die Chemotherapie-Behandlung wurde zusätzlich nach maximal 6 Zyklen à 21 Tagen beendet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014d). So ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein UE berichtet wird, im Afatinib-Arm durch die Verlängerung der Therapiedauer, aufgrund der Verlängerung der Zeit bis zur Progression, erhöht. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiten (3-mal längere Behandlungszeit im Afatinib-Arm) sind die reinen Inzidenzraten (naiven Proportionen) der UE stark zuungunsten von Afatinib verzerrt und zur Beurteilung des Ausmaßes eines Zusatznutzens ungeeignet. Dies trifft auf die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie gleichermaßen zu.

Deshalb erfolgt die Operationalisierung der Gesamtrate UE als die Anzahl der Patienten mit UE pro Patientenjahr (Inzidenzdichte und IDV). 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.

Alternativ wurden in anderen Verfahren, in denen Therapien mit unterschiedlichen Behandlungs- oder Beobachtungszeiten verglichen wurden, vom G-BA empfohlen, für den Vergleich der UE die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (Überlebenszeitanalysen) für die Bewertung des Zusatznutzens darzustellen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014c). Allerdings sind die Beobachtungszeiten in der LUX-Lung 3 und der LUX-Lung 6 Studie stark unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen.

Verfahren für Überlebenszeitanalysen sieht daher auch das IQWiG bei extrem unterschiedlichen Beobachtungs- und Behandlungszeiten wie in der LUX-Lung 3 und der LUX-Lung 6 Studie kritisch: „In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Die Erhebungszeiten sind in der vorliegenden LUX-Lung 3 Studie jedoch so drastisch unterschiedlich, dass eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse solcher Verfahren kaum gegeben wäre“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014b).

Die präsentierten Ergebnisse basieren auf den PFS-Datenschnitten. Da zum Zeitpunkt der PFS-Datenschnitte noch Patienten in den Afatinib-Armen weiter behandelt und UE erfasst werden konnten, während in den Chemotherapie-Armen alle Patienten bereits die Behandlung abgeschlossen hatten, ist davon auszugehen, dass die Daten der OS-Datenschnitte stärker verzerrt sind. Dies zeigt sich insbesondere beim Vergleich der durchschnittlichen Behandlungsdauern (PFS-Datenschnitt: 335,4 Tage im Afatinib-Arm vs. 85,0 Tage im Chemotherapie-Arm; OS-Datenschnitt: 436,1 Tage im Afatinib-Arm vs. 85,0 Tage im Chemotherapie-Arm) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer

Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014d). Deshalb erscheint es methodisch gerechtfertigt, zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber den Chemotherapie-Armen auf die PFS-Datenschnitte zurückzugreifen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	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 kommt es jedoch zu Verzerrungen aufgrund verschieden langer Behandlungsdauern (und damit auch Beobachtungsdauern) in den Therapie-Armen. Da die Beobachtungsdauer im Afatinib-Arm bedeutend länger war, sind daher relative Risiken basierend auf Häufigkeiten von Patienten mit UE zuungunsten von Afatinib verzerrt. Daher wurden für die LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien Analysen der Inzidenzdichten (pro

Patientenjahr) präspezifiziert, welche die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Armen berücksichtigen. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde das Verhältnis dieser Inzidenzdichten (IDV) herangezogen.

Die Inzidenzdichte ist definiert als die Anzahl von Patienten mit UE pro Patientenjahr. In die Analyse geht jeder Patient mit seiner Zeit unter Risiko für das UE ein. Dieser Zeitraum unter Risiko eines einzelnen Patienten beginnt mit der ersten Einnahme der Studienmedikation und endet zum Zeitpunkt des Auftretens des jeweiligen UE bzw. mit dem Ende der Behandlung. Hierdurch wird die individuelle Behandlungsdauer berücksichtigt und daher ist dieses Vorgehen besser geeignet, um die UE in den LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien zu beschreiben. Allerdings können sich auch bei der Berechnung der IDV Verzerrungen ergeben, z. B. durch Zensierungen und durch Verletzung der zugrundeliegenden Annahme konstanter Hazards. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial dieser Analysen als hoch einzustufen.

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 4-58 die Inzidenzdichten (pro Patientenjahr) präsentiert.

Tabelle 4-58: 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 (PFS- Datenschnitt)	229	229 (100,0)	71,00	111	109 (98,2)	59,16	1,20 [0,96; 1,51]
LUX-Lung 3 (OS- Datenschnitt)	229	229 (100,0)	71,00	111	109 (98,2)	59,24	1,20 [0,95; 1,51]
LUX-Lung 6 (PFS- Datenschnitt)	239	239 (100,0)	38,27	113	112 (99,1)	71,14	0,54 [0,43; 0,67]
LUX-Lung 6 (OS- Datenschnitt)	239	239 (100,0)	38,27	113	112 (99,1)	71,14	0,54 [0,43; 0,67]

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

Die nachfolgenden Ergebnisse basieren auf den PFS-Datenschnitten. 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 4-58). 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]).

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind konsistent mit den tabellarisch zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte. Zum Zeitpunkt der späteren OS-Datenschnitte ist jedoch durch die noch unterschiedlicheren Beobachtungszeiten von einer stärkeren Verzerrung auszugehen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4-59: 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)

Die Begründung für die gewählte Operationalisierung ist Abschnitt 4.3.1.3.1.6 zu entnehmen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	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 4-61 für die Inzidenzdichten (pro Patientenjahr) dargestellt.

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

Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
	N	n (%)	Inzidenzrate	N	n (%)	Inzidenzrate	IDV [95%-KI]
LUX-Lung 3 (PFS-Datenschnitt)	229	66 (28,8)	0,35	111	25 (22,5)	0,84	0,41 [0,26; 0,66]
LUX-Lung 3 (OS-Datenschnitt)	229	71 (31,0)	0,30	111	25 (22,5)	0,84	0,35 [0,22; 0,56]

LUX-Lung 6 (PFS- Datenschnitt)	239	36 (15,1)	0,15	113	12 (10,6)	0,37	0,40 [0,21; 0,77]
LUX-Lung 6 (OS- Datenschnitt)	239	37 (15,5)	0,13	113	12 (10,6)	0,37	0,35 [0,18; 0,67]
IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit SUE							

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf den PFS-Datenschnitten. Der Anteil der Patienten mit SUE war in der LUX-Lung 3 Studie 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 4-61). 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.

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind konsistent mit den tabellarisch zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4-62: 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)

Die Begründung für die gewählte Operationalisierung ist Abschnitt 4.3.1.3.1.6 zu entnehmen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	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, sodass 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 4-64 zu entnehmen.

Tabelle 4-64: 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 (PFS-Datenschnitt)	229	139 (60,7)	1,18	111	63 (56,8)	3,17	0,37 [0,28; 0,50]
LUX-Lung 3 (OS-Datenschnitt)	229	143 (62,4)	1,00	111	63 (56,8)	3,17	0,32 [0,24; 0,43]
LUX-Lung 6 (PFS-Datenschnitt)	239	112 (46,9)	0,63	113	70 (61,9)	3,93	0,16 [0,12; 0,22]
LUX-Lung 6 (OS-Datenschnitt)	239	116 (48,5)	0,57	113	70 (61,9)	3,93	0,14 [0,11; 0,19]

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

Die nachfolgenden Ergebnisse basieren auf den PFS-Datenschnitten. 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 4-64). 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 Behandlungsarmen stark zuungunsten 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].

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind konsistent mit den tabellarisch zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4-65: 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)

Die Begründung für die gewählte Operationalisierung ist Abschnitt 4.3.1.3.1.6 zu entnehmen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieabbrüche aufgrund von UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	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, sodass 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 4-67 präsentiert.

Tabelle 4-67: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Studie	Afinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afinib vs. Chemotherapie
	N	n (%)	Inzidenz-rate	N	n (%)	Inzidenz-rate	IDV [95%-KI]
LUX-Lung 3 (PFS-Datenschnitt)	229	32 (14,0)	0,15	111	17 (15,3)	0,51	0,28 [0,16; 0,51]
LUX-Lung 3 (OS-Datenschnitt)	229	37 (16,2)	0,13	111	17 (15,3)	0,51	0,25 [0,14; 0,45]
LUX-Lung 6 (PFS-Datenschnitt)	239	23 (9,6)	0,09	113	45 (39,8)	1,57	0,06 [0,03; 0,09]
LUX-Lung 6 (OS-Datenschnitt)	239	24 (10,0)	0,08	113	45 (39,8)	1,57	0,05 [0,03; 0,08]

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

Die nachfolgenden Ergebnisse basieren auf den PFS-Datenschnitten. 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 4-67). 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.

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind konsistent mit den tabellarisch zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 4-68: 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 Begründung für die gewählte Operationalisierung ist Abschnitt 4.3.1.3.1.6 zu entnehmen.

Die interstitielle Lungenerkrankung (ILD) gilt als schwerwiegende, sehr seltene Nebenwirkung der Behandlung mit Afatinib, anderen Wirkstoffen dieser Klasse und auch mit Chemotherapie (Camus et al., 2004). Bei 0,7% von mehr als 3.800 mit Afatinib behandelten Patienten wurden arzneimittelbedingte ILD-artige Nebenwirkungen beschrieben (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h).

In der LUX-Lung 3 Studie wurden insgesamt zwei 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, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e).

Bei Verdacht auf ILD muss die Behandlung mit Afatinib bzw. Chemotherapie bis zur Abklärung der Symptome unterbrochen werden. Bestätigt sich die Diagnose muss die Behandlung 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, 2013h). 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-F. 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-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für besondere Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LUX-Lung 3	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Hoch
LUX-Lung 6	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	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 4-70 und Tabelle 4-71 präsentiert.

Tabelle 4-70: Ergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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	Afinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afinib 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]

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

Die nachfolgenden Ergebnisse basieren auf den PFS-Datenschnitten. Für die Mehrheit der besonderen Nebenwirkungen zeigt die LUX-Lung 3 Studie anhand der Inzidenzdichten einen Vorteil für Afatinib (Tabelle 4-70). 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 [13,13; 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.

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind konsistent mit den in Tabelle 4-71 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6.

Tabelle 4-71: Ergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

Ereignis	Studie	Afatinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
		N	n (%)	Inzidenz- dichte	N	n (%)	Inzidenzdichte	IDV [95%-KI]
Anämie	LUX-Lung 3	229	18 (7,9)	0,07	111	31 (27,9)	1,06	0,06 [0,03; 0,11]
	LUX-Lung 6	239	19 (7,9)	0,07	113	32 (28,3)	1,17	0,06 [0,03; 0,10]
Appetitverlust	LUX-Lung 3	229	70 (30,6)	0,31	111	61 (55,0)	3,25	0,10 [0,07; 0,14]
	LUX-Lung 6	239	38 (15,9)	0,14	113	48 (42,5)	2,13	0,06 [0,04; 0,10]
Dyspnoe	LUX-Lung 3	229	21 (9,2)	0,08	111	13 (11,7)	0,41	0,18 [0,09; 0,37]
	LUX-Lung 6	239	18 (7,5)	0,06	113	4 (3,5)	0,12	0,52 [0,18; 1,53]
Diarrhö	LUX-Lung 3	229	220 (96,1)	15,59	111	25 (22,5)	0,90	17,38 [11,49; 26,28]
	LUX-Lung 6	239	215 (90,0)	5,66	113	17 (15,0)	0,56	10,15 [6,20; 16,64]
Fatigue	LUX-Lung 3	229	68 (29,7)	0,30	111	55 (49,5)	2,72	0,11 [0,08; 0,16]
	LUX-Lung 6	239	43 (18,0)	0,16	113	44 (38,9)	1,83	0,09 [0,06; 0,13]
Haarausfall	LUX-Lung 3	229	29 (12,7)	0,12	111	20 (18,0)	0,68	0,17 [0,10; 0,30]
	LUX-Lung 6	239	7 (2,9)	0,02	113	11 (9,7)	0,35	0,07 [0,03; 0,18]
Hautausschlag	LUX-Lung 3	229	206 (90,0)	9,29	111	12 (10,8)	0,38	24,27 [13,56; 43,44]
	LUX-Lung 6	239	194 (81,2)	2,70	113	11 (9,7)	0,35	7,75 [4,22; 14,22]

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

Ereignis	Studie	Afinib			Chemotherapie			Behandlungseffekt Afinib vs. Chemotherapie
		N	n (%)	Inzidenz- dichte	N	n (%)	Inzidenzdichte	IDV [95%-KI]
Husten	LUX-Lung 3	229	44 (19,2)	0,18	111	22 (19,8)	0,74	0,24 [0,14; 0,40]
	LUX-Lung 6	239	47 (19,7)	0,18	113	10 (8,8)	0,31	0,56 [0,28; 1,11]
Leukopenie	LUX-Lung 3	229	12 (5,2)	0,04	111	48 (43,2)	2,03	0,02 [0,01; 0,04]
	LUX-Lung 6	239	23 (9,6)	0,08	113	89 (78,8)	7,31	0,01 [0,01; 0,02]
Nagelveränderung	LUX-Lung 3	229	144 (62,9)	1,43	111	0 (0,0)	0,00	n. b.
	LUX-Lung 6	239	84 (35,1)	0,41	113	0 (0,0)	0,00	n. b.
Nasenbluten	LUX-Lung 3	229	41 (17,9)	0,17	111	2 (1,8)	0,06	2,96 [0,72; 12,22]
	LUX-Lung 6	239	38 (15,9)	0,14	113	2 (1,8)	0,06	2,42 [0,58; 10,05]
Neuropathie	LUX-Lung 3	229	29 (12,7)	0,11	111	22 (19,8)	0,70	0,16 [0,09; 0,27]
	LUX-Lung 6	239	7 (2,9)	0,02	113	5 (4,4)	0,15	0,15 [0,05; 0,49]
Niereninsuffizienz	LUX-Lung 3	229	14 (6,1)	0,05	111	18 (16,2)	0,60	0,09 [0,04; 0,17]
	LUX-Lung 6	239	15 (6,3)	0,05	113	15 (13,3)	0,46	0,11 [0,05; 0,23]
Stomatitis	LUX-Lung 3	229	170 (74,2)	2,09	111	19 (17,1)	0,63	3,29 [2,05; 5,29]
	LUX-Lung 6	239	126 (52,7)	0,83	113	6 (5,3)	0,18	4,54 [2,00; 10,29]
Thrombozytopenie	LUX-Lung 3	229	1 (0,4)	0,00	111	9 (8,1)	0,28	0,01 [0,00; 0,10]
	LUX-Lung 6	239	6 (2,5)	0,02	113	21 (18,6)	0,70	0,03 [0,01; 0,07]

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	72 (31,4)	0,35	111	2 (1,8)	0,06	5,96 [1,46; 24,29]
	LUX-Lung 6	239	14 (5,9)	0,05	113	1 (0,9)	0,03	1,64 [0,22; 12,49]
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	229	89 (38,9)	0,45	111	86 (77,5)	8,62	0,05 [0,04; 0,07]
	LUX-Lung 6	239	49 (20,5)	0,18	113	101 (89,4)	17,12	0,01 [0,01; 0,02]
Verstopfung	LUX-Lung 3	229	37 (16,2)	0,14	111	39 (35,1)	1,60	0,09 [0,05; 0,13]
	LUX-Lung 6	239	10 (4,2)	0,03	113	31 (27,4)	1,20	0,03 [0,01; 0,06]

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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.

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.

4.3.1.3.2 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. 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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch 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 4.2, S. 158ff (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015). 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 EGFR-Mutation: Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen sowie 2. Kategorisierung EGFR-Strata: häufige vs. seltene EGFR-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, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e).

Im Folgenden (Tabelle 4-73 bis Tabelle 4-137) werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zusammengefasst. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nur Subgruppen, die über mehrere Endpunkte hinweg konsistent in eine Richtung eine Effektmodifikation gezeigt haben, aus methodischer Sicht sinnvoll interpretierbar sind (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014d). 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. seltene), zur Interpretation von Subgruppenunterschieden bezüglich der Ethnie, zu Subgruppenanalysen bezüglich des Alters und zum Problem der Multiplizität seien folgende Bemerkungen vorangestellt:

EGFR-Mutation

In der LUX-Lung 3 Studie wurden in der L858R-Gruppe sowie in der Gruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen Baseline-Ungleichgewichte bezüglich prognostisch ungünstiger Faktoren zwischen den Behandlungsarmen bei Studienbeginn 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 seltenen EGFR-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 (siehe zu den seltenen EGFR-Mutationen auch Abschnitt 4.3.1.2.1, Abschnitt 4.3.1.3.2.1, Abschnitt 4.3.1.3.3 sowie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015)).

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 Effekte in der LUX-Lung 3 Studie bei den L858R- und seltenen EGFR-Mutationen durch die beschriebenen Ungleichgewichte zu Ungunsten von Afatinib verzerrt sind.

Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch)

Hinsichtlich der Subgruppenunterscheidungen zwischen asiatischen und nicht-asiatischen Patienten gilt Folgendes zu berücksichtigen: EGFR-Mutationen findet man 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). Die Prävalenz einer EGFR-Mutation ist in Asiaten (30-40%) 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). 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 in 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 Ergebnisse von Asiaten und Nicht-Asiaten in der LUX-Lung 3 Studie waren konsistent und die wenigen beobachteten Hinweise und Belege auf Effektmodifikation durch die Ethnie zeigten abwechselnd bessere Ergebnisse für Nicht-Asiaten und Asiaten, sodass von keinem Effekt der Ethnie bei der Afatinib-Behandlung auszugehen ist.

Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)

Bei der Betrachtung des Alters muss beachtet werden, dass es sich hierbei um das kalendarische Alter handelt, welches sich vom biologischen Alter unterscheiden kann. In verschiedenen retrospektiven Kohortenanalysen wurde der Einfluss von Komorbiditäten, Aktivität im täglichen Leben und Lebensalter auf die Indikationsstellung für eine intensive Therapie und deren Effekte beim NSCLC untersucht. Diese Daten zeigen, dass höheres Lebensalter kein alleiniger Ausschlussgrund zur Behandlung mit einer Therapiemodalität (Chemotherapie, Radiotherapie, Operation) bzw. Durchführung einer intensiven Therapie sein sollte. Von größerer Relevanz ist das Spektrum der Komorbiditäten und das Aktivitätsprofil (Goeckenjan et al., 2010). So sind ältere Personen eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichem Allgemeinzustand. Patienten sind daher individuell zu betrachten und einer qualitativen Bewertung zu unterziehen (Meoni et al., 2013; Weiss und Langer, 2013). Im Gegensatz zum EGFR-Mutationsstatus war das Alter keine Stratifizierungsvariable und die Subgruppenanalysen nach Alter für die Endpunkte Symptomatik und Lebensqualität nicht a priori geplant. Daher sind die Subgruppenergebnisse nach Alter generell mit höheren Unsicherheiten verbunden. Die Problematik des multiplen Testens erhöht diese Unsicherheiten zusätzlich und führt dazu, dass die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Hinweise und Belege auf Interaktion sehr hoch ist. Mögliche Effektmodifikationen in der Studie LUX-Lung 3 können in der Studie LUX-Lung 6 ein weiteres Mal unabhängig getestet werden, um mögliche Subgruppeneffekte zu bestätigen oder zu widerlegen. So kann überprüft werden, ob es sich bei den gezeigten Effekten um Ergebnisse handelt, die durch multiples Testen auftraten, oder ob diese Effekte valide Effektmodifikationen darstellen. Auch laut der EMA ist das Auftreten von Subgruppeneffekten in mehreren Studien ein Hauptkriterium für die Glaubwürdigkeit eines möglichen Subgruppeneffekts. Zusätzlich sieht die EMA auch Analysen mit unterschiedlichen Trennwerten zur Kategorisierung des Alters als relevant an, um die Konsistenz möglicher Effekte zu überprüfen (European Medicines Agency, 2014). Das IQWiG kam in der Bewertung des ersten Frühbewertungsdossiers zum Schluss, dass es Effektmodifikationen bezüglich des Alters für einzelne Endpunkte in der LUX-Lung 3 Studie gäbe (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014b). Dies wurde bereits in der Stellungnahme von BI adressiert und gezeigt, dass sich diese Effektmodifikationen weder in der unabhängigen LUX-Lung 6 Studie noch bezüglich unterschiedlichen Trennwerten bestätigen, so dass hier von Zufallsbefunden ausgegangen werden muss (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b).

Multiplizität

Das oben bereits erwähnte Problem des multiplen 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. seltene EGFR-Mutationen) für die Endpunkte OS, PFS, ORR, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 zu den relevanten Datenschnitten, so kommt man auf eine Gesamtzahl von 461 durchgeführte Interaktionstests. Hiervon waren 107 zum Niveau 0,2 signifikant (32 davon zum Niveau 0,05). Diese Zahlen weichen nur geringfügig von der rein zufallsbedingt zu erwartenden Zahl falsch-positiver Ergebnisse ab. Bei 461 durchgeführten Tests werden 92 zum Niveau von 0,2

(23 zum Niveau von 0,05) falsch-positive Tests erwartet, wenn keinerlei Subgruppeneffekte vorliegen.

Tabelle 4-72: Anzahl der zu erwartenden zufällig signifikanten Ergebnisse von Interaktionstests

Durchgeführte IA-Tests N=461	Beobachtete IA-Tests in Kategorie (N)	Erwartete IA-Tests in Kategorie (N)	Differenz
p-Wert <0,2	107	92	15
p-Wert <0,05	32	23	9
p-Wert \geq 0,05 und <0,2	75	69	6
IA-Test: Interaktionstest			

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Anzahl der Hinweise und Belege auf Interaktion mit 108 nur leicht höher ist als die 92 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 sowie den besonderen Nebenwirkungen dargestellt.

Diese Subgruppenergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten und sind grundsätzlich konsistent mit den tabellarisch zusätzlich dargestellten Subgruppenergebnissen der OS-Datenschnitte. Es ergaben sich zufällige Änderungen bezüglich der Hinweise und Belege auf Effektmodifikationen, die vor dem Hintergrund des multiplen Testens im Rahmen des zu Erwartenden sind. Zudem konnten sich Abweichungen aufgrund der Umklassifizierung eines Patienten mit EGFR-Wild-Typ aus der Subgruppe Del 19 in die Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen ergeben (siehe z. B. Abschnitt 4.3.1.3.2.3, Tabelle 4-108, Rollenfunktion nach EGFR-Strata und EGFR-Mutation sowie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015)).

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zu OS, PFS, ORR

Ergebnisse der Interaktionstests in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie

In Tabelle 4-73 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 4-74 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-75 zu finden.

Tabelle 4-73: 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 (zusätzlicher Datenschnitt)	0,9976	0,9898	0,2034	0,0162	0,0024	0,6010
	LUX-Lung 3 (OS-Datenschnitt)	0,6752	0,7032	0,5655	0,0211	0,0011	0,6792
	LUX-Lung 6 (PFS-Datenschnitt)	0,2267	0,6635	0,6227	0,3023	0,0026	-
	LUX-Lung 6 (OS-Datenschnitt)	0,1385	0,6170	0,6279	0,1689	0,0358	-
PFS	LUX-Lung 3 (PFS-Datenschnitt)	0,5805	0,8545	0,5957	0,0012	0,0002	0,6541
	LUX-Lung 3 (OS-Datenschnitt)	0,9327	0,5334	0,3428	0,0063	0,0007	0,6955
	LUX-Lung 6 (PFS-Datenschnitt)	0,0252	0,2426	0,9166	0,1356	0,2780	-
	LUX-Lung 6 (OS-Datenschnitt)	0,0402	0,1211	0,5139	0,1351	0,2940	-
ORR ⁷	LUX-Lung 3 (PFS-Datenschnitt)	0,6347	0,7566	0,8342	0,1201	0,0402	0,0429

Endpunkt	Studie	Alter ¹	Geschlecht ²	ECOG-PS ³	EGFR-Mutationen		Ethnie ⁶
					häufig/selten ⁴	Del 19/L858R/andere ⁵	
	LUX-Lung 3 (OS-Datenschnitt)	0,6541	0,8038	0,8581	0,0336	0,0994	0,0532
	LUX-Lung 6 (PFS-Datenschnitt)	0,9915	0,6264	0,6153	0,9424	0,9278	-
	LUX-Lung 6 (OS-Datenschnitt)	0,9806	0,6452	0,5840	0,9472	0,9521	-

Verwendete Datenschnitte: OS-Datenschnitte für OS und PFS-Datenschnitte für PFS und ORR
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. seltene; 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-Werte des Interaktionsterms der Cox-Regression (OS und PFS)
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.
Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

Subgruppenergebnisse in der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt der OS-Datenschnitte waren ungefähr 62% (LUX-Lung 3 Studie) bzw. 68% (LUX-Lung 6 Studie) der Patienten verstorben. Dies stellt in beiden Studien eine ausreichende Anzahl an Ereignissen dar, um aussagekräftige Analysen und eine valide Interpretation der Ergebnisse dieses Endpunkts zuzulassen. Das gilt auch 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 in der Gesamtpopulation zwischen dem Afatinib- und dem Chemotherapie-Arm auf.

Bei Interpretation der Daten ergab sich für den Endpunkt OS in der LUX-Lung 3 Studie basierend auf dem OS-Datenschnitt ein Beleg für eine Effektmofifikation durch den Typ der EGFR-Mutation in der Kategorisierung L858R vs. Del 19 vs. seltene (Interaktionstest: p=0,0011) und in der Kategorisierung häufige vs. seltene EGFR-Mutationen (Interaktionstest: p=0,0211). 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. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen basierend auf dem zusätzlichen Datenschnitt für die Zulassungsbehörden. In der Subgruppe der Patienten mit einer Del 19-EGFR-Mutation zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im OS zugunsten von Afatinib (HR [95%-KI]: 0,54 [0,36; 0,79]; p=0,0015). In der kleinen und bezüglich der Ausgangstumorlast und dem Vorhandensein von Metastasen zu Studienbeginn sehr heterogenen Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen (nicht L858R und nicht Del 19) zeigte sich für die Analyse des zusätzlichen Datenschnitts für die Zulassungsbehörden ein gegenläufiger Effekt, der statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 3,08 [1,04; 9,15]; p=0,0337). Zum Zeitpunkt des OS-Datenschnitts ist der Effekt zwar immer noch gegenläufig, jedoch nicht mehr signifikant (HR [95%-KI]: 2,42 [0,96; 6,11]; p=0,0539).

Bis zum OS-Datenschnitt war ein Patient mit Wild-Typ-Mutation in der Subgruppe Del 19 enthalten. Für den OS-Datenschnitt wurde dies korrigiert und er wurde der Subgruppe seltene EGFR-Mutationen zugeordnet. Eine Sensitivitätsanalyse zur Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen zeigte, dass auch ohne diesen umklassifizierten Patienten die Analysen zum OS-Datenschnitt keine Signifikanz mehr aufwiesen (HR [95%-KI]: 2,35 [0,93; 5,96]; p=0,0646).

Subgruppenergebnisse für die subgruppenbildenden Faktoren, für die ein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation vorlag, sind für die LUX-Lung 3 Studie in Tabelle 4-74 dargestellt.

Tabelle 4-74: 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+Peme- trexed n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed HR [95%-KI]; p-Wert
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0024) (zusätzlicher Datenschnitt)</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
seltene	19/26	4/11	3,08 [1,04; 9,15]; p=0,0337
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0011) (OS-Datenschnitt)</i>			
L858R	56/91	23/47	1,30 [0,80; 2,11]; p=0,2919
Del 19	63/112 ^a	43/57	0,54 [0,36; 0,79]; p=0,0015
seltene	21/27 ^a	7/11	2,42 [0,96; 6,11]; p=0,0539
<i>EGFR-Strata – Sensitivitätsanalyse^b(OS-Datenschnitt)</i>			
seltene	20/26	7/11	2,35 [0,93; 5,96]; p=0,0646
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0162) (zusätzlicher Datenschnitt)</i>			
häufig	97/204	55/104	0,82 [0,59; 1,14]; p=0,2244
selten	19/26	4/11	3,08 [1,04; 9,15]; p=0,0337

Subgruppe Subgruppenkategorie	Afatinib n/N	Cisplatin+Peme- trexed n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed HR [95%-KI]; p-Wert
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: $p=0,0211$) (OS-Datenschnitt)</i>			
häufig	119/203	66/104	0,78 [0,58; 1,06]; $p=0,1090$
selten	21/27	7/11	2,42 [0,96; 6,11]; $p=0,0539$
^a Ein Patient mit Wild-Typ-Mutation war bis zum OS-Datenschnitt in der Subgruppe Del 19 enthalten. Für den OS-Datenschnitt wurde er der Subgruppe seltene EGFR-Mutationen zugeordnet. ^b Sensitivitätsanalyse zur Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen ohne Patient mit Wild-Typ-Mutation Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; p-Wert aus Logrank-Test p-Wert <0,05 fett geschrieben			

Zusätzlich werden im Folgenden die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata der Studie LUX-Lung 3 präsentiert (Abbildung 4-7 bis Abbildung 4-9). Diese verdeutlichen den statistisch signifikanten Vorteil von Afatinib in der Subgruppe der Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation und die statistisch nicht signifikanten Unterschiede in der Subgruppe der L858R-EGFR-Mutation sowie in der Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen.

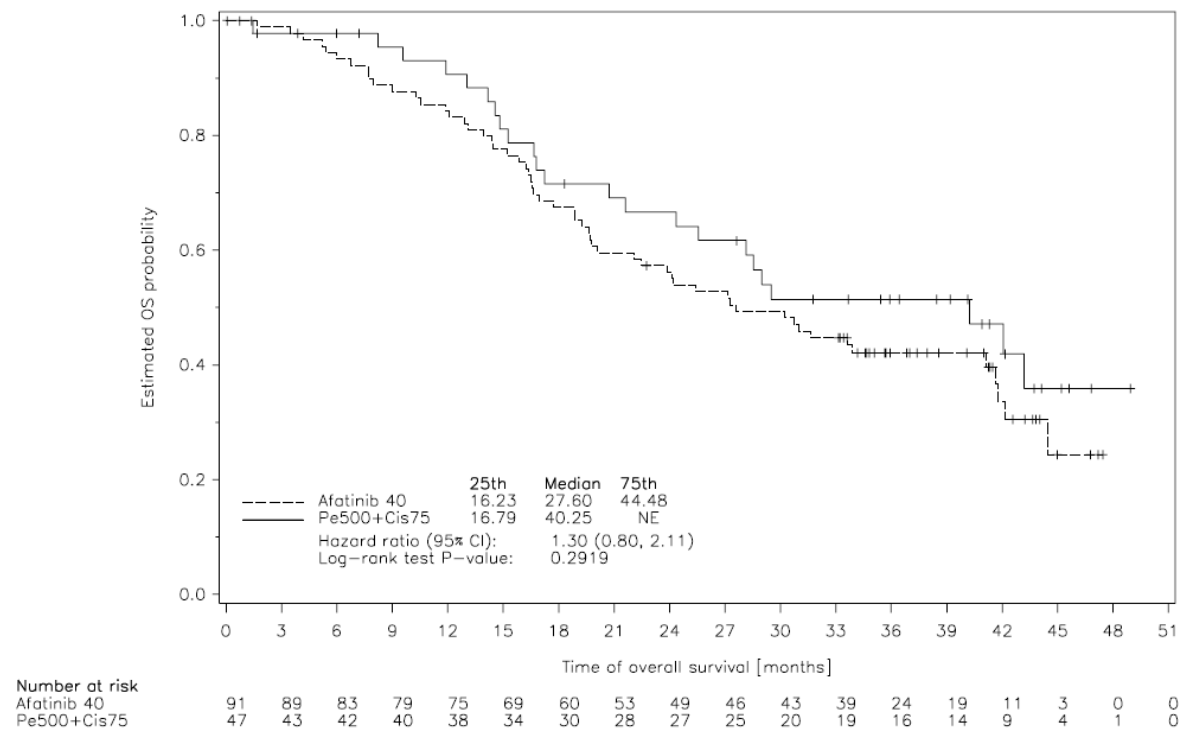


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata L858R (LUX-Lung 3 Studie, OS-Datenschnitt)

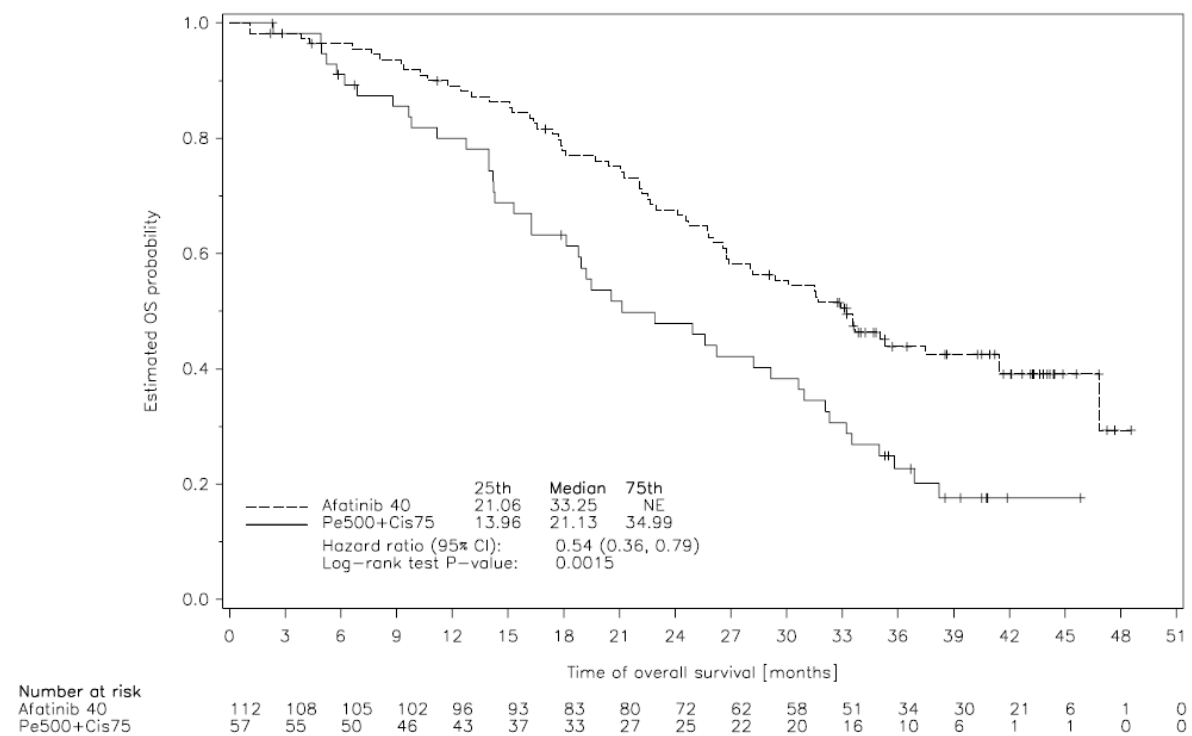


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata Del 19 (LUX-Lung 3 Studie, OS-Datenschnitt)

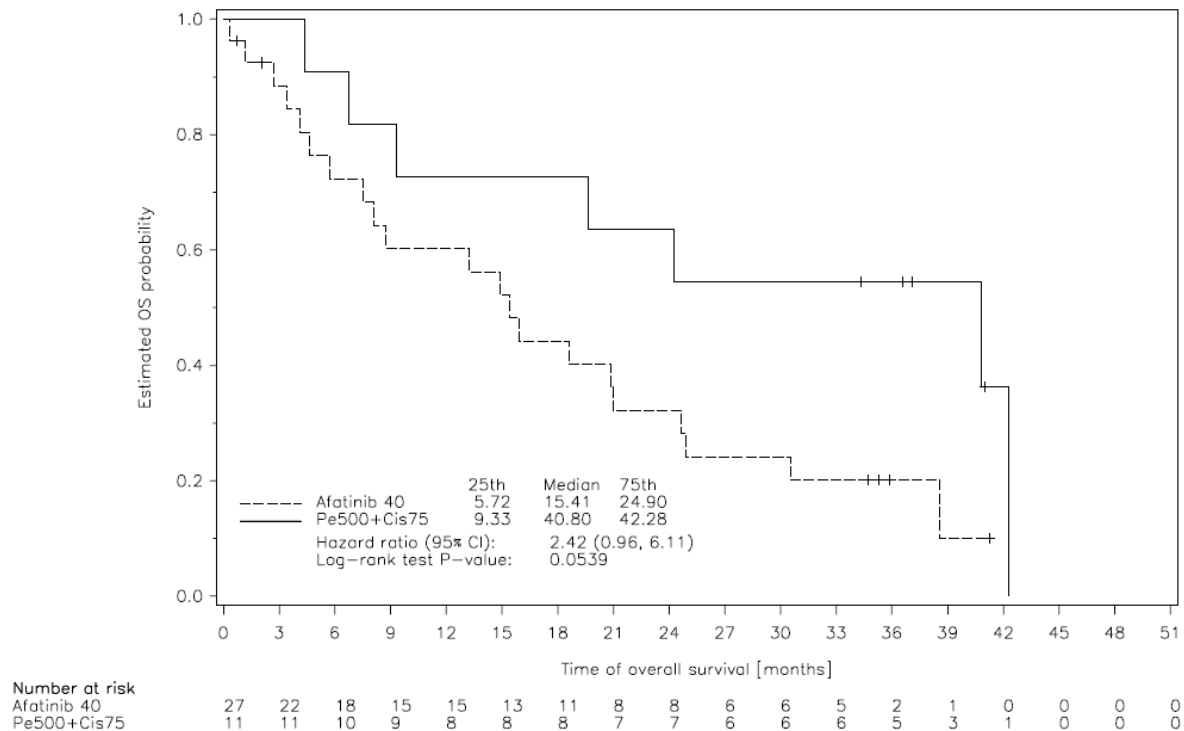


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata seltene EGFR-Mutationen (LUX-Lung 3 Studie, OS-Datenschnitt)

In der LUX-Lung 6 Studie ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch den Typ der EGFR-Mutation (L858R vs. Del 19 vs. seltene; Interaktionstest: $p=0,0358$). In der Gruppe der Patienten mit einer Del 19-Mutation des EGFR zeigen die Subgruppenergebnisse einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Afatinib-Arm (HR [95%-KI]: 0,64 [0,44; 0,94]; $p=0,0229$), während sich für die anderen Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen. Diese Ergebnisse basierend auf dem OS-Datenschnitt sind konsistent mit den Ergebnissen basierend auf dem PFS-Datenschnitt.

Ergebnisse für den Endpunkt OS nach EGFR-Mutationen sind für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-75 dargestellt. In der LUX-Lung 6 Studie lag auf Basis beider Datenschnitte ein Beleg für eine Effektmodifikation für die Subgruppe Del 19 mit einem Vorteil für Afatinib vor. Außerdem ergab sich für den zusätzlichen Datenschnitt ein weiterer Hinweis auf eine Interaktion nach dem Alter (Interaktionstest: $p=0,1385$) und der EGFR-Mutation (Interaktionstest: $p=0,1689$). Die Subgruppenanalysen hierzu zeigten keine signifikanten Vorteile für einen Behandlungsarm, somit ist die Interaktion rein quantitativer Natur.

Tabelle 4-75: 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+Gemcitabin n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin HR [95%-KI]; p-Wert
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0026) (PFS-Datenschnitt)</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
seltene	13/26	5/14	1,59 [0,56; 4,50]; p=0,3818
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0358) (OS-Datenschnitt)</i>			
L858R	71/92	35/46	1,22 [0,81; 1,83]; p=0,3432
Del 19	72/124	41/62	0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0229
seltene	19/26	8/14	1,48 [0,64; 3,43]; p=0,3537
<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1385) (OS-Datenschnitt)</i>			
<65 Jahre	118/176	68/102	0,95 [0,70; 1,28]; p=0,7251
≥65 Jahre	44/66	16/20	0,59 [0,33; 1,05]; p=0,0676
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1689) (OS-Datenschnitt)</i>			
häufig	143/216	76/108	0,83 [0,63; 1,09]; p=0,1756
selten	19/26	8/14	1,48 [0,64; 3,43]; p=0,3537
Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; p-Wert aus Logrank-Test			
p-Wert <0,05 fett geschrieben			

Zusätzlich werden im Folgenden die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata der Studie LUX-Lung 6 präsentiert (Abbildung 4-10 bis Abbildung 4-12). Diese verdeutlichen erneut den statistisch signifikanten Vorteil von Afatinib in der Subgruppe der Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation und die statistisch nicht signifikanten Unterschiede in der Subgruppe der L858R-EGFR-Mutation sowie in der Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen.

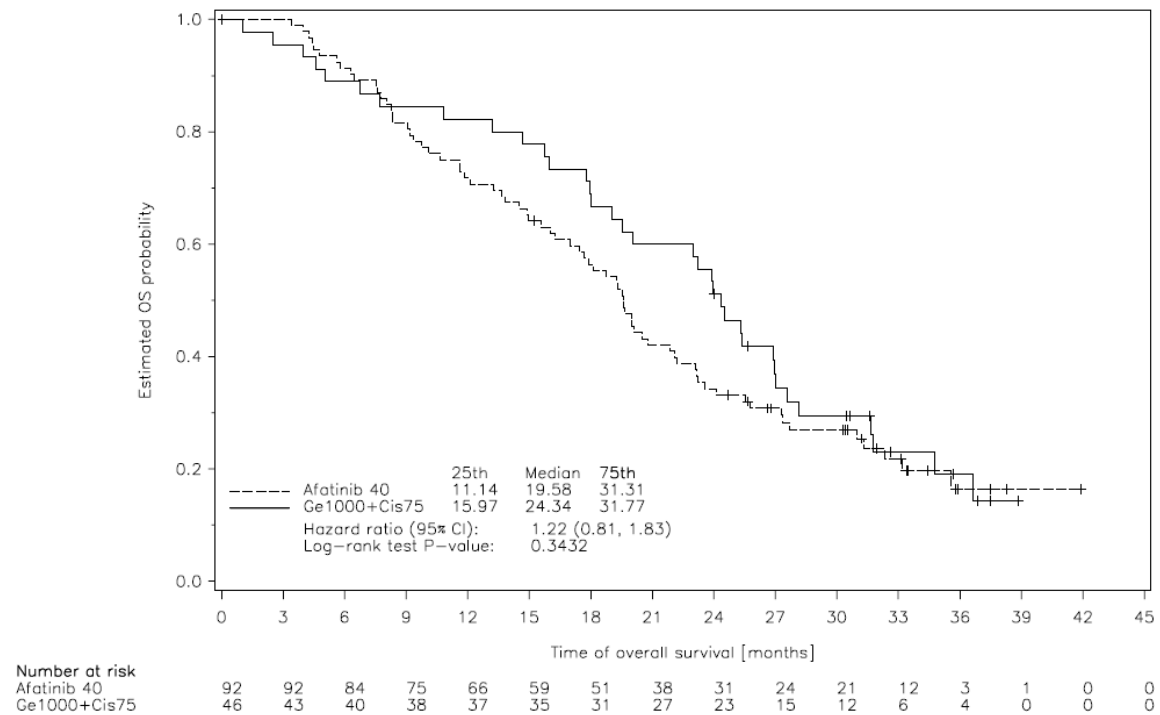


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata L858R (LUX-Lung 6 Studie, OS-Datenschnitt)

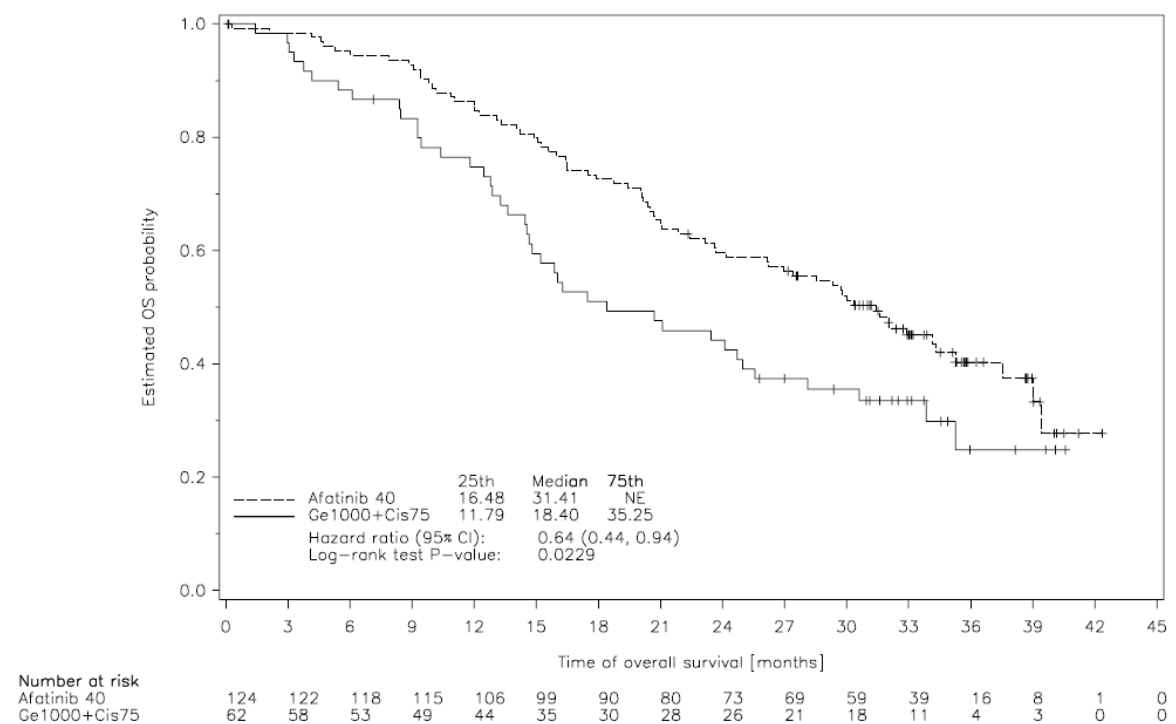


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata Del 19 (LUX-Lung 6 Studie, OS-Datenschnitt)

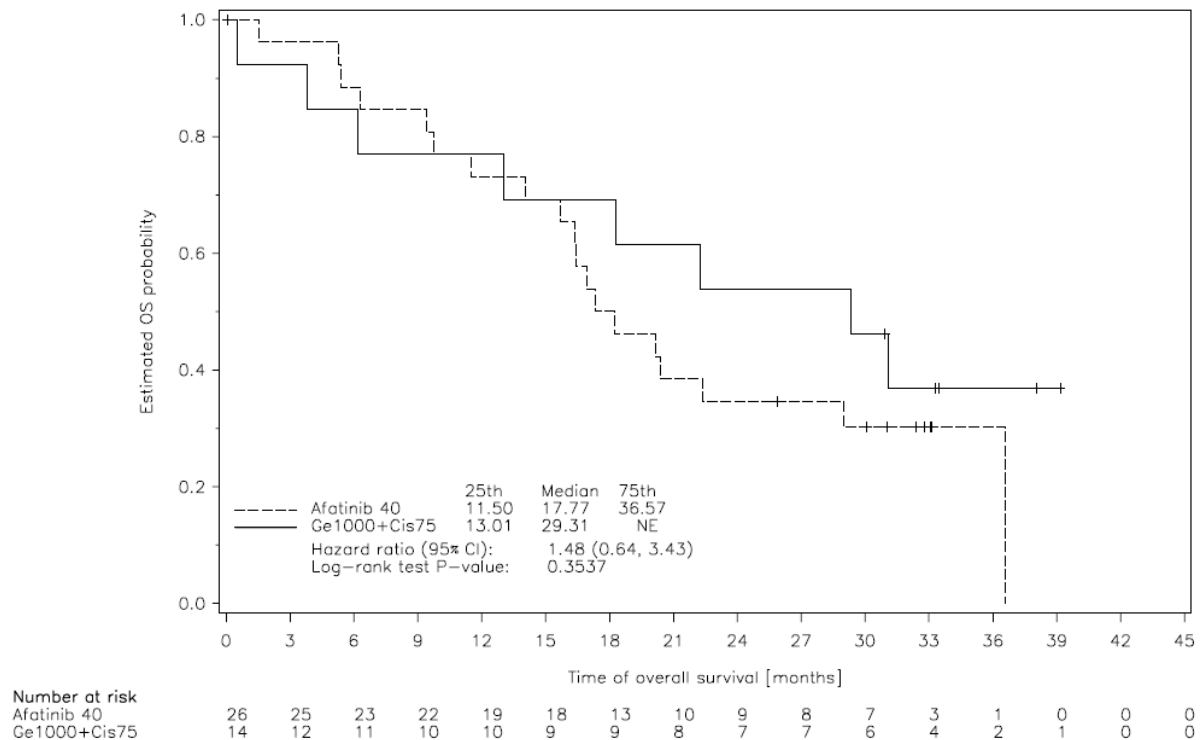


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben nach EGFR-Strata seltene EGFR-Mutationen (LUX-Lung 6 Studie, OS-Datenschnitt)

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. seltene (Interaktionstest: $p=0,0002$) als auch in der Kategorisierung häufige vs. seltene EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0012$).

Sowohl in der Subgruppe der Patienten mit häufigen EGFR-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-EGFR-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-EGFR-Mutation zeigte sich ein gleichgerichteter Effekt, der statistisch nicht signifikant ist. Für Patienten mit seltenen EGFR-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 4-76 dargestellt.

Tabelle 4-76: 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+Pemetrexed HR [95%-KI]; p-Wert
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0002) (PFS-Datenschnitt)</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
seltene	22/26	8/11	1,89 [0,84; 4,28]; p=0,1198
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0007) (OS-Datenschnitt)</i>			
L858R	72/91	26/47	0,75 [0,48; 1,19]; p=0,2191
Del 19	80/112	35/57	0,26 [0,17; 0,42]; p<0,0001
seltene	24/27	9/11	1,67 [0,77; 3,62]; p=0,1830
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0012) (PFS-Datenschnitt)</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
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0063) (OS-Datenschnitt)</i>			
häufige	152/203	61/104	0,48 [0,35; 0,66]; p<0,0001
seltene	24/27	9/11	1,67 [0,77; 3,62]; p=0,1830
Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; p-Wert aus Logrank-Test			
p-Wert <0,05 fett geschrieben			

Die bereits erwähnten Ungleichgewichte bezüglich der Ausgangswerte in der Gruppe der Patienten mit L858R-EGFR-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]: 0,23 [0,142; 0,375] in der adjustierten Analyse verglichen mit der HR [95%-KI]: 0,28 [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 0,50 [0,301; 0,830] verglichen mit einem nicht-adjustierten Schätzer für die HR [95%-KI] von 0,73 [0,46; 1,16]. Diese Ergebnisse bestätigen auch einen Zusatznutzen bezüglich PFS in der Gruppe der Patienten mit L858R-EGFR-Mutation. Dies legt den Schluss nahe, dass 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 seltenen EGFR-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 EGFR-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 EGFR-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 EGFR-Mutationen gleichgerichtet, jedoch statistisch nicht signifikant war (HR [95%-KI]: 0,55 [0,22; 1,43]; $p=0,2149$).

Tabelle 4-77: Einzelergebnisse der untersuchten Subgruppen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 6 Studie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Subgruppe Subgruppenkategorie	Afatinib n/N	Cisplatin+Gemcitabin n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin HR [95%-KI]; p-Wert
<i>Alter (Interaktionstest: $p= 0,0252$) (PFS-Datenschnitt)</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>Alter (Interaktionstest: $p= 0,0402$) (OS-Datenschnitt)</i>			
<65 Jahre	135/176	57/102	0,30 [0,21; 0,42]; $p<0,0001$
≥65 Jahre	45/66	8/20	0,17 [0,07; 0,41]; $p<0,0001$
<i>Geschlecht (Interaktionstest: $p= 0,1211$) (OS-Datenschnitt)</i>			
männlich	68/87	20/39	0,36 [0,21; 0,64]; $p=0,0002$
weiblich	112/155	45/83	0,23 [0,16; 0,35]; $p<0,0001$
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: $p= 0,1356$) (PFS-Datenschnitt)</i>			
häufig	140/216	57/108	0,25 [0,18; 0,35]; $p<0,0001$
seltene	17/26	7/14	0,55 [0,22; 1,43]; $p=0,2149$

Subgruppe Subgruppenkategorie	Afatinib n/N	Cisplatin+Gem- citabin n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin HR [95%-KI]; p-Wert
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: $p=0,1351$) (OS-Datenschnitt)</i>			
häufig	162/216	58/108	0,25 [0,17; 0,35]; $p<0,0001$
seltene	18/26	7/14	0,60 [0,24; 1,53]; $p=0,2800$
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; p-Wert aus Logrank-Test			
p-Wert <0,05 fett geschrieben			

Diese Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum PFS sind grundsätzlich konsistent mit den Ergebnissen auf Basis der OS-Datenschnitte der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie.

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 EGFR-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. seltene EGFR-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 4-78 dargestellt.

Tabelle 4-78: 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+Pemetrexed n/N	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed RR [95%-KI]; p-Wert
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1201) (PFS-Datenschnitt)</i>			
L858R	51/91	10/47	2,63 [1,48; 4,70]; p=0,0010
Del 19	73/113	13/57	2,83 [1,72; 4,65]; p<0,0001
seltene	5/26	3/11	0,71 [0,20; 2,45]; p=0,5825
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0994) (OS-Datenschnitt)</i>			
L858R	50/91	10/47	2,58 [1,45; 4,61]; p=0,0014
Del 19	75/112	13/57	2,94 [1,79; 4,82]; p<0,0001
seltene	5/27	3/11	0,68 [0,19; 2,37]; p=0,5432
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0402) (PFS-Datenschnitt)</i>			
häufig	124/204	23/104	2,75 [1,88; 4,01]; p<0,0001
seltene	5/26	3/11	0,71 [0,20; 2,45]; p=0,5825
<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0336) (OS-Datenschnitt)</i>			
häufig	125/203	23/104	2,78 [1,91; 4,06]; p<0,0001
seltene	5/27	3/11	0,68 [0,19; 2,37]; p=0,5432
<i>Ethnie (Interaktionstest: p= 0,0429) (PFS-Datenschnitt)</i>			
asiatisch	104/166	17/83	3,06 [1,97; 4,75]; p<0,0001
nicht-asiatisch	25/64	9/32	1,39 [0,74; 2,62]; p= 0,3089
<i>Ethnie (Interaktionstest: p= 0,0532) (OS-Datenschnitt)</i>			
asiatisch	104/166	17/83	3,06 [1,97; 4,75]; p<0,0001
nicht-asiatisch	26/64	9/32	1,44 [0,77; 2,71]; p=0,2512
Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; RR: Relatives Risiko			
p-Wert <0,05 fett geschrieben			

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.

Diese Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum objektiven Ansprechen sind grundsätzlich konsistent mit den Ergebnissen auf Basis der OS-Datenschnitte der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie.

Weitere Ergebnisse zu Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen

Die Ergebnisse einer kombinierten Analyse zur Wirksamkeit (Tabelle 4-79) bei Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen zeigen, dass Afatinib auch in Lungentumoren mit seltenen aktivierenden EGFR-Mutationen aktiv ist, insbesondere bei Patienten mit G719X-, L861Q- und S768I-Mutationen. Im Gegensatz zu den reversiblen TKI war die Rate und Dauer der Therapieantwort unter einer Afatinib-Therapie bei Vorliegen dieser Mutationen vergleichbar mit den Ergebnissen von Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen. Eine geringe Therapieantwort zeigte sich hingegen in der Gruppe mit *de novo* T790M-Mutationen und mit Insertionen im Exon 20. Dennoch konnte auch bei einzelnen Patienten mit diesen Mutationen in den Studien eine dauerhafte Tumorkontrolle erreicht werden (Yang et al., 2013a).

Tabelle 4-79: Aktivität von Afatinib bei Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen (Yang et al., 2013a)

Genotypen ^{a,d,e}		ORR n (%)	PFS Median ^b (in Monaten, 95%-KI)	OS Median ^b (in Monaten, 95%-KI)
G719X (n=18)	G719X (n=8) G719X+T790M (n=1) G719X+S768I (n=5) G719X+L861Q (n=3) G719X+T790M+L858R (n=1)	14 (78)	13,8 (6,8–NE)	26,9 (16,4–NE)
L861Q (n=16)	L861Q (n=12) L861Q+G719X (n=3) L861Q+Del 19 (n=1)	9 (56)	8,2 (4,5–16,6)	16,9 (15,3–22,0)
S768I (n=8)	S768I (n=1) S768I+G719X (n=5) S768I+L858R (n=2)	8 (100)	14,7 (2,6–NE)	NE (3,4–NE)
T790M (n=14)	<i>de novo</i> ^c T790M	2 (14,3)	2,9 (0,3–13,8)	14,9 (1,5–30,5)
Exon 20 Insertionen (n=23)	-	2 (8,7)	2,7 (0,4–11,9)	9,4 (0,4–32,2+)

- Die Einzelergebnisse der seltenen EGFR-Mutationen für OS, PFS und ORR nach Genotyp sind in den Studienberichten der LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 aufgeführt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014d; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a).
- Der Median in den Afatinib-Armen wurde aus den Studien LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 gepoolt.
- de novo* ist eine neuauftretende T790M-Mutation, die bereits vor einer Therapie bestand.
- Ein Patient kann in mehreren Genotypen auftauchen

e. Seltene EGFR-Mutationen, die keiner dieser Genotypen zugeordnet werden konnten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen

Del 19: Deletion im Exon 19; KI: Konfidenzintervall; NE: Not estimatable (nicht berechenbar); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen zur Symptomatik

Die anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erfasste Symptomatik wurde in den Operationalisierungen Verbesserung der Symptomatik (Responderanalyse) und Zeit bis zur Verschlechterung untersucht.

Operationalisierung: Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Responderanalyse)

In Tabelle 4-80 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 4-81 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-82 zu finden.

Tabelle 4-80: 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, PFS-Datenschnitt)

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	-
<p>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. seltene; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch</p> <p>p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR</p> <p>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.</p> <p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p>							

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 4-38).

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 EGFR-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. seltene EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0666$).

Die Effektrichtung war in den Subgruppen nach Ethnie und EGFR-Mutation (häufige vs. seltene EGFR-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 EGFR-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-EGFR-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 4-38).

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. seltene EGFR-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 EGFR-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-EGFR-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 seltenen EGFR-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 zuungunsten 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 für das Symptom Verstopfung.

Tabelle 4-81: 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, PFS-Datenschnitt)

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]; $p=0,0143$
	seltene	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]; $p=0,0031$
seltene	4/23 (17,4)	4/11 (36,4)	0,48 [0,15; 1,56] $p=0,2225$	

Symptom	Subgruppe	Afatinib	Cisplatin+Pemetrexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed
	Subgruppenkategorie	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
	<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
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
Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko				
p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Tabelle 4-82: 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, PFS-Datenschnitt)

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
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

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Diese Ergebnisse basierend auf dem PFS-Datenschnitt sind grundsätzlich konsistent mit den in Tabelle 4-83, Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Tabelle 4-83: 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, OS-Datenschnitt)

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	0,2480	0,4380	0,3487	0,0137	0,0452	0,0091
	LUX-Lung 6	0,9418	0,0454	0,0591	0,6895	0,7375	-
Fatigue	LUX-Lung 3	0,3248	0,3587	0,1589	0,0540	0,0073	0,6554
	LUX-Lung 6	0,5430	0,5686	0,7522	0,3931	0,6515	-
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	0,4254	0,2528	0,1151	0,3807	0,0422	0,6955
	LUX-Lung 6	0,1990	0,4155	0,3702	0,1926	0,3885	-
Schmerzen	LUX-Lung 3	0,2112	0,5626	0,2818	0,2811	0,5526	0,4583
	LUX-Lung 6	0,4055	0,3016	0,1256	0,6921	0,5129	-
Therapieassoziierte Symptome							
Appetitverlust	LUX-Lung 3	0,8097	0,5554	0,2843	0,4538	0,7269	0,4289
	LUX-Lung 6	0,4353	0,0516	0,8412	0,7312	0,2690	-
Diarrhö	LUX-Lung 3	0,9961	0,0868	0,4523	0,5698	0,5711	0,3248
	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	0,9580	0,8940	0,3374
	LUX-Lung 6	0,1672	0,0024	0,7252	0,4043	0,6605	-
Verstopfung	LUX-Lung 3	0,7322	0,2709	0,0185	0,8630	0,9520	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. seltene; 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.

Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

Tabelle 4-84: 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, OS-Datenschnitt)

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=0,0452)</i>			
	L858R	35/88 (39,8)	9/40 (22,5)	1,77 [0,94; 3,32]; p=0,0763
	Del 19	58/106 (54,7)	17/56 (30,4)	1,80 [1,17; 2,78]; p=0,0076
	seltene	5/24 (20,8)	5/11 (45,5)	0,46 [0,17; 1,26]; p=0,1314
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0137)</i>			
	häufig	93/194 (47,9)	26/96 (27,1)	1,77 [1,24; 2,54]; p=0,0019
	selten	5/24 (20,8)	5/11 (45,5)	0,46 [0,17; 1,26]; p=0,1314
	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0091)</i>			
	asiatisch	74/158 (46,8)	18/79 (22,8)	2,06 [1,33; 3,19]; p=0,0013
nicht-asiatisch	24/60 (40,0)	13/28 (46,4)	0,86 [0,52; 1,43]; p=0,5625	
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=0,0073)</i>			
	L858R	28/88 (31,8)	14/40 (35,0)	0,91 [0,54; 1,53]; p=0,7202
	Del 19	45/106 (42,5)	9/56 (16,1)	2,64 [1,40; 5,00]; p=0,0029
	seltene	4/24 (16,7)	4/11 (36,4)	0,46 [0,14; 1,50]; p=0,1981
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0540)</i>			
	häufig	73/194 (37,6)	23/96 (24,0)	1,57 [1,05; 2,34]; p=0,0269
selten	4/24 (16,7)	4/11 (36,4)	0,46 [0,14; 1,50]; p=0,1981	
Schlaflosigkeit	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1151)</i>			
	ECOG-PS=0	40/88 (45,5)	10/39 (25,6)	1,77 [0,99; 3,17]; p=0,0536
	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=0,0422)</i>			
	L858R	36/88 (40,9)	19/40 (47,5)	0,86 [0,57; 1,30]; p=0,4766
	Del 19	58/106 (54,7)	17/55 (30,9)	1,77 [1,15; 2,73]; p=0,0095
seltene	7/24 (29,2)	4/11 (36,4)	0,80 [0,30; 2,18]; p=0,6655	

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Peme- trexed n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed RR [95%-KI]; p-Wert
Therapieassoziierte Symptome				
Diarrhö	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0868)</i>			
	weiblich	5/140 (3,6)	12/71 (16,9)	0,21 [0,08; 0,58]; p=0,0024
	männlich	7/78 (9,0)	4/36 (11,1)	0,81 [0,25; 2,58]; p=0,7190
Übelkeit und Erbrechen	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1355)</i>			
	ECOG-PS=0	15/88 (17,0)	0/40 (0,0)	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
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Tabelle 4-85: 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, OS-Datenschnitt)

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
	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1990)</i>			
	<65 Jahre	71/165 (43,0)	25/85 (29,4)	1,46 [1,01; 2,12]; p=0,0457
≥65 Jahre	27/63 (42,9)	7/15 (46,7)	0,92 [0,50; 1,69]; p=0,7849	
Schmerzen	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1256)</i>			
	ECOG-PS=0	12/42 (28,6)	12/35 (34,3)	0,83 [0,43; 1,62]; p=0,5897
	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 (0,0)	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=1672)</i>			
	<65 Jahre	28/164 (17,1)	8/86 (9,3)	1,84 [0,87; 3,85]; p=0,1083
	≥65 Jahre	13/62 (21,0)	4/15 (26,7)	0,79 [0,30; 2,07]; p=0,6265
	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0024)</i>			
	weiblich	33/142 (23,2)	5/68 (7,4)	3,16 [1,29; 7,74]; p=0,0117
männlich	8/84 (9,5)	7/33 (21,2)	0,45 [0,18; 1,14]; p=0,0918	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Operationalisierung: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

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 4-86 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 Effektmofifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests <0,2), werden im Folgenden beschrieben und sind für die LUX-Lung 3 Studie in Tabelle 4-87 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-88 zusammengefasst.

Tabelle 4-86: 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, PFS-Datenschnitt)

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. seltene; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch p-Werte des Interaktionsterms im Cox-Proportional-Hazard-Modell 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. Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)							

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. seltene (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 EGFR-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-EGFR-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 EGFR-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. seltene EGFR-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 EGFR-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-EGFR-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 seltenen EGFR-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 EGFR-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 EGFR-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 EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1155$) sowie in der Kategorisierung Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1469$). Die Effektrichtung in den Subgruppen Del 19 und seltene EGFR-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 EGFR-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 EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0225$). Für die Merkmale EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. seltene) 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 EGFR-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 EGFR-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 EGFR-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 EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1297$) und Del 19 vs. L858R vs. seltene (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. seltene (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 seltene: HR [95%-KI]: 0,28 [0,10; 0,80]; $p=0,0113$.

Tabelle 4-87: 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, PFS-Datenschnitt)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Pemetrexed 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
	seltene	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	
seltene	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
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
	seltene	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
seltene	17/26 (65,4)	6/11 (54,5)	1,34 [0,53; 3,42]; p=0,5325	
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; p-Wert aus Logrank-Test; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Tabelle 4-88: 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, PFS-Datenschnitt)

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				
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
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	
seltene	10/26 (38,5)	7/14 (50,0)	0,28 [0,10; 0,80] p=0,0113	
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; p-Wert aus Logrank-Test; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Diese Ergebnisse basierend auf dem PFS-Datenschnitt sind grundsätzlich konsistent mit den in Tabelle 4-89, Tabelle 4-90 und Tabelle 4-91 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Tabelle 4-89: 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, OS-Datenschnitt)

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	0,0506	0,4546	0,7420	0,0022	0,0091	0,1740
	LUX-Lung 6	0,5954	0,8831	0,9471	0,9926	0,7954	-
Fatigue	LUX-Lung 3	0,0550	0,6637	0,1843	0,0248	0,0526	0,8551
	LUX-Lung 6	0,4060	0,6683	0,6204	0,1491	0,2910	-
Schlaflosigkeit	LUX-Lung 3	0,2957	0,4529	0,7505	0,0721	0,1060	0,8393
	LUX-Lung 6	0,2375	0,4540	0,4507	0,2185	0,3486	-
Schmerzen	LUX-Lung 3	0,0025	0,6598	0,8046	0,0907	0,2226	0,3039
	LUX-Lung 6	0,1028	0,3174	0,3694	0,3708	0,2695	-
Therapieassoziierte Symptome							
Appetitverlust	LUX-Lung 3	0,8268	0,1755	0,6672	0,0187	0,0482	0,7761
	LUX-Lung 6	0,8105	0,5976	0,2155	0,7284	0,7751	-
Diarrhö	LUX-Lung 3	0,0383	0,6738	0,5109	0,1735	0,3231	0,9938
	LUX-Lung 6	0,5898	0,3164	0,3346	0,2465	0,4776	-
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	0,4096	0,2636	0,7936	0,0805	0,1561	0,5409
	LUX-Lung 6	0,3128	0,5061	0,6982	0,6877	0,8980	-
Verstopfung	LUX-Lung 3	0,7993	0,8199	0,1588	0,1245	0,1146	0,0190
	LUX-Lung 6	0,3063	0,8912	0,0205	0,4303	0,1391	-

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. seltene; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch

p-Werte des Interaktionsterms im Cox-Proportional-Hazard-Modell

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.

Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

Tabelle 4-90: 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, OS-Datenschnitt)

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Pemetrexed n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed HR [95%-KI]; p-Wert
Tumorbedingte Symptome				
Dyspnoe	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0022)</i>			
	häufig	73/203 (36,0)	52/104 (50,0)	0,38 [0,26; 0,55]; p<0,0001
	selten	15/27 (55,6)	3/11 (27,3)	2,98 [0,86; 10,33]; p=0,0701
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0091)</i>			
	L858R	34/91 (37,4)	24/47 (51,1)	0,39 [0,23; 0,67]; p=0,0004
	Del 19	39/112 (34,8)	28/57 (49,1)	0,37 [0,22; 0,63]; p=0,0001
	seltene	15/27 (55,6)	3/11 (27,3)	2,98 [0,86; 10,33]; p=0,0701
	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0506)</i>			
	<65 Jahre	49/140 (35,0)	35/71 (49,3)	0,35 [0,22; 0,55]; p<0,0001
	≥65 Jahre	39/90 (43,3)	20/44 (45,5)	0,76 [0,44; 1,31]; p=0,3162
	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,1740)</i>			
	asiatisch	65/166 (39,2)	45/83 (54,2)	0,41 [0,28; 0,61]; p<0,0001
nicht-asiatisch	23/64 (35,9)	10/32 (31,3)	0,78 [0,36; 1,67]; p=0,5143	
Fatigue	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1843)</i>			
	ECOG-PS=0	60/92 (65,2)	32/41 (78,0)	0,55 [0,36; 0,86]; p=0,0065
	ECOG-PS=1	92/138 (66,7)	48/73 (65,8)	0,77 [0,54; 1,10]; p=0,1469
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0248)</i>			
	häufig	130/203 (64,0)	72/104 (69,2)	0,60 [0,45; 0,81]; p=0,0006
	selten	22/27 (81,5)	8/11 (72,7)	1,67 [0,74; 3,77]; p=0,2025
	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0550)</i>			
	<65 Jahre	88/140 (62,9)	48/71 (67,6)	0,53 [0,37; 0,76]; p=0,0004
	≥65 Jahre	64/90 (71,1)	32/44 (72,7)	0,99 [0,65; 1,52]; p=0,9567
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0526)</i>			
	L858R	58/91 (63,7)	27/47 (57,4)	0,69 [0,43; 1,10]; p=0,1104
	Del 19	72/112 (64,3)	45/57 (78,9)	0,54 [0,37; 0,80]; p=0,0013
seltene	22/27 (81,5)	8/11 (72,7)	1,67 [0,74; 3,77]; p=0,2025	

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=0,0721)</i>			
	häufig	97/203 (47,8)	40/104 (38,5)	0,84 [0,58; 1,22]; p=0,3512
	selten	19/27 (70,4)	5/11 (45,5)	2,35 [0,87; 6,34]; p=0,0823
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1060)</i>			
	L858R	46/91 (50,5)	17/47 (36,2)	1,05 [0,60; 1,84]; p=0,8616
	Del 19	51/112 (45,5)	23/57 (40,4)	0,69 [0,41; 1,14]; p=0,1429
Schmerzen	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0907)</i>			
	häufig	129/203 (63,5)	66/104 (63,5)	0,73 [0,54; 0,99]; p=0,0406
	selten	18/27 (66,7)	6/11 (54,5)	1,81 [0,71; 4,59]; p=0,1927
	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0025)</i>			
	<65 Jahre	84/140 (60,0)	46/71 (64,8)	0,54 [0,37; 0,78]; p=0,0009
≥65 Jahre	63/90 (70,0)	26/44 (59,1)	1,46 [0,92; 2,31]; p=0,0989	
Therapieassoziierte Symptome				
Appetitverlust	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0187)</i>			
	häufig	120/203 (59,1)	63/104 (60,6)	0,71 [0,52; 0,98]; p=0,0317
	selten	20/27 (74,1)	6/11 (54,5)	2,31 [0,92; 5,79]; p=0,0621
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0482)</i>			
	L858R	54/91 (59,3)	28/47 (59,6)	0,61 [0,38; 0,98]; p=0,0350
	Del 19	66/112 (58,9)	35/57 (61,4)	0,81 [0,53; 1,23]; p=0,3040
	seltene	20/27 (74,1)	6/11 (54,5)	2,31 [0,92; 5,79]; p=0,0621
	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1755)</i>			
weiblich	95/147 (64,6)	45/77 (58,4)	0,98 [0,69; 1,41]; p=0,9263	
männlich	45/83 (54,2)	24/38 (63,2)	0,58 [0,35; 0,97]; p=0,0316	
Diarrhö	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0383)</i>			
	<65 Jahre	129/140 (92,1)	22/71 (31,0)	5,09 [3,21; 8,09]; p<0,0001
	≥65 Jahre	81/90 (90,0)	8/44 (18,2)	16,03 [7,25; 35,45]; p<0,0001
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1735)</i>			
	häufig	185/203 (91,1)	28/104 (26,9)	6,47 [4,31; 9,71]; p<0,0001
selten	25/27 (92,6)	2/11 (18,2)	19,75 [4,35; 89,72]; p<0,0001	
Übelkeit und Erbrechen	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0805)</i>			
	häufig	113/203 (55,7)	66/104 (63,5)	0,48 [0,35; 0,66]; p<0,0001
	selten	17/27 (63,0)	8/11 (72,7)	1,11 [0,48; 2,57]; p=0,8133

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Pemetrexed n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed HR [95%-KI]; p-Wert
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1561)</i>			
	L858R	52/91 (57,1)	30/47 (63,8)	0,40 [0,25; 0,65]; p<0,0001
	Del 19	61/112 (54,5)	36/57 (63,2)	0,57 [0,37; 0,88]; p=0,0088
	seltene	17/27 (63,0)	8/11 (72,7)	1,11 [0,48; 2,57]; p=0,8133
Verstopfung	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,1090)</i>			
	asiatisch	85/166 (51,2)	32/83 (38,6)	0,90 [0,60; 1,37]; p=0,6276
	nicht-asiatisch	23/64 (35,9)	16/32 (50,0)	0,37 [0,19; 0,72]; p=0,0026
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1588)</i>			
	ECOG-PS=0	48/92 (52,2)	15/41 (36,6)	1,06 [0,59; 1,91]; p=0,8456
	ECOG-PS=1	60/138 (43,5)	33/73 (45,2)	0,59 [0,38; 0,90]; p=0,0143
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1245)</i>			
	häufig	91/203 (44,8)	42/104 (40,4)	0,65 [0,44; 0,94]; p=0,0220
	selten	17/27 (63,0)	6/11 (54,5)	1,39 [0,55; 3,54]; p=0,4806
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1146)</i>			
	L858R	46/91 (50,5)	17/47 (36,2)	0,84 [0,48; 1,47]; p=0,5340
	Del 19	45/112 (40,2)	25/57 (43,9)	0,52 [0,31; 0,87]; p=0,0106
seltene	17/27 (63,0)	6/11 (54,5)	1,39 [0,55; 3,54]; p=0,4806	
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; p-Wert aus Logrank-Test; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Tabelle 4-91: 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, OS-Datenschnitt)

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				
Fatigue	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1491)</i>			
	häufig	127/216 (58,8)	67/108 (62,0)	0,56 [0,41; 0,76]; p=0,0001
	selten	12/26 (46,2)	9/14 (64,3)	0,24 [0,10; 0,62]; p=0,0012
Schmerzen	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1028)</i>			
	<65 Jahre	107/176 (60,8)	51/102 (50,0)	0,73 [0,52; 1,04]; p=0,0755
	≥65 Jahre	40/66 (60,6)	10/20 (50,0)	0,45 [0,22; 0,93]; p=0,0249
Therapieassoziierte Symptome				
Verstopfung	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0205)</i>			
	ECOG-PS=0	20/48 (41,7)	10/41 (24,4)	0,76 [0,32; 1,78]; p=0,5214
	ECOG-PS=1	79/194 (40,7)	43/81 (53,1)	0,28 [0,19; 0,42]; p<0,0001
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1391)</i>			
	L858R	40/92 (43,5)	17/46 (37,0)	0,52 [0,28; 0,95]; p=0,0307
	Del 19	48/124 (38,7)	29/62 (46,8)	0,31 [0,18; 0,52]; p<0,0001
seltene	11/26 (42,3)	7/14 (50,0)	0,28 [0,10; 0,80]; p=0,0109	
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; p-Wert aus Logrank-Test; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Operationalisierung: Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13, Responderanalyse)

In Tabelle 4-92 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 4-93 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-94 zu finden.

Tabelle 4-92: p-Werte der Interaktionstests für die Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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	-
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	-

Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

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. seltene; 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. seltene (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-EGFR-Mutation (RR [95%-KI]: 1,79 [1,09; 2,96]; $p=0,0219$) als auch bei Patienten mit L858R-EGFR-Mutation vor (RR [95%-KI]: 2,27 [1,11; 4,67]; $p=0,0255$). Bei Patienten mit einer seltenen EGFR-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 EGFR-Mutationen erreichte der beobachtete Unterschied keine statistische Signifikanz (RR [95%-KI]: 3,4 [0,96; 12,09]; $p=0,0586$).

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. seltene). 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. Haarausfalls 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 4-93: 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, PFS-Datenschnitt)

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
Seltene	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	
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	

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Peme- trexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert	
	<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
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>					

Tabelle 4-94: 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, PFS-Datenschnitt)

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
seltene	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	
Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko				
p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Diese Ergebnisse basierend auf dem PFS-Datenschnitt sind grundsätzlich konsistent mit den in Tabelle 4-95, Tabelle 4-96 und Tabelle 4-97 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Tabelle 4-95: p-Werte der Interaktionstests für die Verbesserung der Symptomatik (Responderanalysen), gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 Fragebogens aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

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	0,7233	0,0573	0,4292	0,0166	0,0491	0,5934
	LUX-Lung 6	0,5355	0,4068	0,3531	0,4310	0,3563	-
Bluthusten	LUX-Lung 3	0,3477	0,2602	0,3308	0,1059	0,2706	0,4240
	LUX-Lung 6	0,3369	0,2689	0,2095	0,9677	0,5780	-
Husten	LUX-Lung 3	0,0125	0,4496	0,0407	0,2621	0,5270	0,4462
	LUX-Lung 6	0,5146	0,7092	0,4610	0,1934	0,3100	-
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	0,0763	0,3738	0,4557	0,7913	0,3550	0,4233
	LUX-Lung 6	0,9060	0,2593	0,9480	0,8443	0,7565	-
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	0,7064	0,1003	0,0740	0,1742	0,2826	0,0617
	LUX-Lung 6	0,1917	0,9279	0,3163	0,4832	0,2871	-
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	0,7626	0,8729	0,0807	0,8031	0,7494	0,1742
	LUX-Lung 6	0,8864	0,9487	0,7572	0,1259	0,1606	-
Therapieassoziierte Symptome							
Haarausfall	LUX-Lung 3	0,8664	0,4519	0,7465	0,3542	0,2715	0,4446
	LUX-Lung 6	0,9809	0,9329	0,4263	0,9555	0,9833	-
Mundschmerzen	LUX-Lung 3	0,4524	0,5519	0,7236	0,6218	0,2705	0,1852
	LUX-Lung 6	0,5174	0,1627	0,1061	0,3184	0,3536	-
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	0,2741	0,0558	0,3036	0,4254	0,1673	0,7358
	LUX-Lung 6	0,2656	0,9615	0,6925	0,9507	0,9906	-
Schluckbeschwerden	LUX-Lung 3	0,3353	0,3064	0,2156	0,7499	0,9108	0,1206
	LUX-Lung 6	0,7794	0,3798	0,7011	0,5959	0,3047	-
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>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. seltene; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch</p> <p>p-Werte des Q-Tests unter Benutzung des Mantel-Haenszel-Schätzers des RR</p> <p>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.</p>							

Tabelle 4-96: 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, OS-Datenschnitt)

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=0,0166)</i>			
	häufig	82/194 (42,3)	21/96 (21,9)	1,93 [1,28; 2,92]; p=0,0017
	selten	6/24 (25,0)	5/11 (45,5)	0,55 [0,21; 1,42]; p=0,2166
	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0573)</i>			
	weiblich	57/140 (40,7)	13/71 (18,3)	2,22 [1,31; 3,78]; p=0,0031
	männlich	31/78 (39,7)	13/36 (36,1)	1,10 [0,66; 1,84]; p=0,7144
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0491)</i>			
	L858R	35/88 (39,8)	7/40 (17,5)	2,27 [1,11; 4,67]; p=0,0255
	Del 19	47/106 (44,3)	14/56 (25,0)	1,77 [1,07; 2,93]; p=0,0251
Seltene	6/24 (25,0)	5/11 (45,5)	0,55 [0,21; 1,42]; p=0,2166	
Bluthusten	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1059)</i>			
	häufig	22/194 (11,3)	8/96 (8,3)	1,36 [0,63; 2,94]; p=0,4337
	selten	2/24 (8,3)	3/11 (27,3)	0,31 [0,06; 1,58]; p=0,1567
Husten	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0125)</i>			
	<65 Jahre	81/135 (60,0)	18/63 (28,6)	2,10 [1,39; 3,18]; p=0,0004
	≥65 Jahre	41/83 (49,4)	20/42 (47,6)	1,04 [0,71; 1,52]; p=0,8518
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0407)</i>			
	ECOG-PS=0	47/88 (53,4)	8/39 (20,5)	2,60 [1,36; 4,98]; p=0,0038
ECOG-PS=1	75/130 (57,7)	30/66 (45,5)	1,27 [0,94; 1,72]; p=0,1224	
Schmerzen (Arm / Schulter)	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0763)</i>			
	<65 Jahre	45/135 (33,3)	16/64 (25,0)	1,33 [0,82; 2,17]; p=0,2468
	≥65 Jahre	23/83 (27,7)	3/43 (7,0)	3,97 [1,26; 12,49]; p=0,0183
Schmerzen (Brust)	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1003)</i>			
	weiblich	59/140 (42,1)	20/71 (28,2)	1,50 [0,98; 2,27]; p=0,0596
	männlich	31/78 (39,7)	16/36 (44,4)	0,89 [0,57; 1,41]; p=0,6310
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0740)</i>			
	ECOG-PS=0	28/88 (31,8)	15/40 (37,5)	0,85 [0,51; 1,40]; p=0,5225
ECOG-PS=1	62/130 (47,7)	21/67 (31,3)	1,52 [1,02; 2,26]; p=0,0385	

Symptom	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Peme- trexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1742)</i>			
	häufig	80/194 (41,2)	30/96 (31,3)	1,32 [0,94; 1,86]; p=0,1109
	selten	10/24 (41,7)	6/11 (54,5)	0,76 [0,37; 1,57]; p=0,4620
	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0617)</i>			
	asiatisch	67/158 (42,4)	32/79 (40,5)	1,05 [0,76; 1,45]; p=0,7811
	nicht-asiatisch	23/60 (38,3)	4/28 (14,3)	2,68 [1,02; 7,02]; p=0,0444
Schmerzen (andere)	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0807)</i>			
	ECOG-PS=0	28/83 (33,7)	8/40 (20,0)	1,69 [0,85; 3,36]; p=0,1371
	ECOG-PS=1	39/124 (31,5)	22/58 (37,9)	0,83 [0,55; 1,26]; p=0,3814
	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,1742)</i>			
	nicht-asiatisch	20/57 (35,1)	5/25 (20,0)	1,75 [0,74; 4,15]; p=0,2001
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=0,3004
	nicht-asiatisch	6/58 (10,3)	1/27 (3,7)	2,79 [0,35; 22,07]; p=0,3301
Periphere Neuropathie	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0558)</i>			
	weiblich	16/140 (11,4)	3/71 (4,2)	2,70 [0,81; 8,98]; p=0,1040
	männlich	8/78 (10,3)	6/36 (16,7)	0,62 [0,23; 1,64]; p=0,3326
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1673)</i>			
	L858R	5/88 (5,7)	4/40 (10,0)	0,57 [0,16; 2,00]; p=0,3794
Del 19	18/106 (17,0)	4/56 (7,1)	2,38 [0,85; 6,69]; p=0,1007	
Seltene	1/24 (4,2)	1/11 (9,1)	0,46 [0,03; 6,67]; p=0,5681	
Schluckbe- schwerden	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,1206)</i>			
	asiatisch	11/158 (7,0)	11/79 (13,9)	0,50 [0,23; 1,10]; p=0,0858
	nicht-asiatisch	6/60 (10,0)	1/28 (3,6)	2,80 [0,35; 22,17]; p=0,3294
Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko				
p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Tabelle 4-97: 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, OS-Datenschnitt)

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)	3,40 [0,96; 12,09]; p=0,0586
Schmerzen (Brust)	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1917)</i>			
	<65 Jahre	75/163 (46,0)	27/86 (31,4)	1,47 [1,03; 2,09]; p=0,0343
	≥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=0,1259)</i>			
	häufig	62/192 (32,3)	21/84 (25,0)	1,29 [0,85; 1,97]; p=0,2360
	selten	13/23 (56,5)	1/10 (10,0)	5,65 [0,85; 37,55]; p=0,0730
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1606)</i>			
	Del 19	33/111 (29,7)	14/50 (28,0)	1,06 [0,63; 1,80]; p=0,8241
	L858R	29/81 (35,8)	7/34 (20,6)	1,74 [0,85; 3,58]; p=0,1329
seltene	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	
Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko				
p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Operationalisierung: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)

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 4-98 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 4-99 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-100 zusammengefasst.

Tabelle 4-98: 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, PFS-Datenschnitt)

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	-
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	-
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>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. seltene; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch</p> <p>p-Werte des Interaktionsterms der Cox-Regression</p> <p>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.</p>							

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 EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0026$) bzw. Del 19 vs. L858R vs. seltene (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 EGFR-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-EGFR-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. seltene). 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-EGFR-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]; $p=0,2714$).

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 EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0508$) sowie durch die EGFR-Mutation Del 19 vs.

L858R vs. seltene (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-EGFR-Mutation und L858R-EGFR-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 seltenen EGFR-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 EGFR-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 seltenen EGFR-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 EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0437$), sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die EGFR-Mutation in der Kategorisierung Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1273$). Während es bei Patienten mit Del 19- oder L858R-EGFR-Mutation keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab, zeigte sich bei Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen eine Verlängerung der Zeit bis zu Verschlechterung der Schmerz-Symptomatik (andere Schmerzen) (HR [95%-KI]: 0,32 [0,12; 0,91]; $p=0,0242$) 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 4-43).

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 zuungunsten 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 zuungunsten 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-EGFR-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 4-99: 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, PFS-Datenschnitt)

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
	seltene	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	
seltene	14/26	6/11	1,12 [0,43; 2,91]; p=0,8220	
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	

Symptom	Subgruppe	Afatinib	Cisplatin+Pemetrexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed
	Subgruppenkategorie	n/N	n/N	HR [95%-KI]; p-Wert
	<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
	seltene	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
Schluckbeschwerden	<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
	seltene	15/26	6/11	1,39 [0,54; 3,59]; p=0,4982
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; p-Wert aus Logrank-Test; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Tabelle 4-100: 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, PFS-Datenschnitt)

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
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	
seltene	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
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; p-Wert aus Logrank-Test; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Diese Ergebnisse basierend auf dem PFS-Datenschnitt sind grundsätzlich konsistent mit den in Tabelle 4-101, Tabelle 4-102 und Tabelle 4-103 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Tabelle 4-101: 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, OS-Datenschnitt)

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	0,2514	0,5129	0,8145	0,0018	0,0070	0,1449
	LUX-Lung 6	0,9056	0,1941	0,3562	0,9540	0,5683	-
Bluthusten	LUX-Lung 3	0,6247	0,4011	0,7207	0,1731	0,3780	0,3143
	LUX-Lung 6	0,2609	0,8184	0,5176	0,2658	0,4682	-
Husten	LUX-Lung 3	0,0733	0,4388	0,9146	0,1043	0,1229	0,9647
	LUX-Lung 6	0,8854	0,0716	0,6721	0,7577	0,3180	-
Schmerzen (Arm/Schulter)	LUX-Lung 3	0,7323	0,0812	0,3322	0,8146	0,7664	0,8372
	LUX-Lung 6	0,1967	0,9172	0,5964	0,2064	0,2638	-
Schmerzen (Brust)	LUX-Lung 3	0,2335	0,7654	0,5909	0,0304	0,0975	0,7574
	LUX-Lung 6	0,3535	0,6251	0,4581	0,0955	0,2500	-
Schmerzen (andere)	LUX-Lung 3	0,4688	0,6690	0,2887	0,3443	0,2298	0,3705
	LUX-Lung 6	0,3311	0,6184	0,5177	0,0862	0,2171	-
Therapieassoziierte Symptome							
Haarausfall	LUX-Lung 3	0,7097	0,4353	0,0304	0,4338	0,5453	0,5895
	LUX-Lung 6	0,0357	0,9804	0,1895	0,8439	0,3581	-
Mundschmerzen	LUX-Lung 3	0,6156	0,5876	0,5680	0,6871	0,8076	0,9753
	LUX-Lung 6	0,5157	0,2747	0,2144	0,6281	0,8826	-
Periphere Neuropathie	LUX-Lung 3	0,1010	0,8924	0,6331	0,7023	0,8277	0,6487
	LUX-Lung 6	0,6971	0,2545	0,3574	0,2557	0,5134	-
Schluckbeschwerden	LUX-Lung 3	0,1258	0,4548	0,9818	0,7958	0,0932	0,6567
	LUX-Lung 6	0,0201	0,2218	0,0996	0,3889	0,2915	-
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>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. seltene; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch</p> <p>p-Werte des Interaktionsterms der Cox-Regression</p> <p>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</p>							

Tabelle 4-102: 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, OS-Datenschnitt)

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=0,0018)</i>			
	häufig	99/203 (48,8)	61/104 (58,7)	0,55 [0,39; 0,76]; p=0,0002
	selten	22/27 (81,5)	6/11 (54,5)	2,47 [1,00; 6,12]; p=0,0413^a
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0070)</i>			
	L858R	45/91 (49,5)	28/47 (59,6)	0,48 [0,30; 0,78]; p=0,0023
	Del 19	54/112 (48,2)	33/57 (57,9)	0,61 [0,39; 0,95]; p=0,0245
	seltene	22/27 (81,5)	6/11 (54,5)	2,47 [1,00; 6,12]; p=0,0413
Dyspnoe	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,1449)</i>			
	asiatisch	88/166 (53,0)	53/83 (63,9)	0,57 [0,40; 0,81]; p=0,0013
	nicht-asiatisch	33/64 (51,6)	14/32 (43,8)	1,01 [0,53; 1,90]; p=0,9852
Bluthusten	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1731)</i>			
	häufig	35/203 (17,2)	9/104 (8,7)	1,23 [0,58; 2,59]; p=0,5915
	selten	11/27 (40,7)	2/11 (18,2)	3,80 [0,83; 17,31]; p=0,0632
Husten	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0733)</i>			
	<65 Jahre	44/140 (31,4)	27/71 (38,0)	0,39 [0,24; 0,65]; p=0,0002
	≥65 Jahre	38/90 (42,2)	17/44 (38,6)	0,87 [0,49; 1,56]; p=0,6439
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1043)</i>			
	häufig	68/203 (33,5)	38/104 (36,5)	0,49 [0,32; 0,74]; p=0,0006
	selten	14/27 (51,9)	6/11 (54,5)	1,20 [0,46; 3,12]; p=0,7135
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1229)</i>			
L858R	32/91 (35,2)	15/47 (31,9)	0,64 [0,34; 1,20]; p=0,1612	
Del 19	36/112 (32,1)	23/57 (40,4)	0,40 [0,23; 0,71]; p=0,0012	
seltene	14/27 (51,9)	6/11 (54,5)	1,20 [0,46; 3,12]; p=0,7135	
Schmerzen (Arm/ Schulter)	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0812)</i>			
	weiblich	66/147 (44,9)	32/77 (41,6)	0,74 [0,48; 1,13]; p=0,1570
	männlich	44/83 (53,0)	12/38 (31,6)	1,35 [0,70; 2,57]; p=0,3668
Schmerzen (Brust)	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0304)</i>			
	häufig	71/203 (35,0)	42/104 (40,4)	0,55 [0,37; 0,81]; p=0,0023
	selten	12/27 (44,4)	3/11 (27,3)	2,34 [0,66; 8,34]; p=0,1759

Symptom	Subgruppe	Afatinib	Cisplatin+Pemetrexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed
	Subgruppenkategorie	n/N	n/N	HR [95%-KI]; p-Wert
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0975)</i>			
	L858R	33/91 (36,3)	21/47 (44,7)	0,55 [0,31; 0,97]; p=0,0344
	Del 19	38/112 (33,9)	21/57 (36,8)	0,55 [0,31; 0,95]; p=0,0305
	seltene	12/27 (44,4)	3/11 (27,3)	2,34 [0,66; 8,34]; p=0,1759
Therapieassoziierte Symptome				
Haarausfall	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0304)</i>			
	ECOG-PS=0	56/92 (60,9)	32/41 (78,0)	0,44 [0,28; 0,69]; p=0,0002
	ECOG-PS=1	98/138 (71,0)	45/73 (61,6)	0,78 [0,55; 1,12]; p=0,1706
Periphere Neuropathie	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1010)</i>			
	<65 Jahre	91/140 (65,0)	38/71 (53,5)	0,97 [0,66; 1,43]; p=0,8746
	≥65 Jahre	68/90 (75,6)	26/44 (59,1)	1,62 [1,03; 2,56]; p=0,0330
Schluckbeschwerden	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1258)</i>			
	<65 Jahre	84/140 (60,0)	26/71 (36,6)	1,44 [0,92; 2,25]; p=0,1028
	≥65 Jahre	63/90 (70,0)	17/44 (38,6)	2,47 [1,44; 4,22]; p=0,0006
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0932)</i>			
	L858R	63/91 (69,2)	12/47 (25,5)	3,01 [1,62; 5,59]; p=0,0002
Del 19	68/112 (60,7)	25/57 (43,9)	1,30 [0,81; 2,08]; p=0,2597	
seltene	16/27 (59,3)	6/11 (54,5)	1,44 [0,56; 3,73]; p=0,4447	
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; p-Wert aus Logrank-Test; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>^a Ein Patient mit Wild-Typ-Mutation war zum Zeitpunkt des PFS-Datenschnitts der Subgruppe Del 19 zugeordnet worden. Zum PFS-Datenschnitt lag kein statistisch signifikanter Effekt vor. Für den OS-Datenschnitt wurde der Patient mit Wild-Typ-Mutation der Subgruppe seltene EGFR-Mutationen zugeordnet.</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Tabelle 4-103: 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, OS-Datenschnitt)

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=0,1941)</i>			
	weiblich	90/155 (58,1)	49/83 (59,0)	0,48 [0,33; 0,69]; p<0,0001
	männlich	51/87 (58,6)	20/39 (51,3)	0,65 [0,38; 1,12]; p=0,1088
Husten	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0716)</i>			
	weiblich	50/155 (32,3)	29/83 (34,9)	0,37 [0,23; 0,62]; p<0,0001
	männlich	34/87 (39,1)	10/39 (25,6)	0,66 [0,31; 1,40]; p=0,2693
Schmerzen (Arm/Schulter)	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1967)</i>			
	<65 Jahre	79/176 (44,9)	39/102 (38,2)	0,56 [0,37; 0,85]; p=0,0058
	≥65 Jahre	31/66 (47,0)	8/20 (40,0)	0,37 [0,16; 0,85]; p=0,0140
Schmerzen (Brust)	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0955)</i>			
	häufig	90/216 (41,7)	43/108 (39,8)	0,47 [0,32; 0,70]; p=0,0001
	selten	11/26 (42,3)	2/14 (14,3)	1,70 [0,37; 7,82]; p=0,4936
Schmerzen (andere)	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0862)</i>			
	häufig	107/216 (49,5)	34/108 (31,5)	0,91 [0,61; 1,36]; p=0,6285
	selten	11/26 (42,3)	7/14 (50,0)	0,36 [0,13; 0,97]; p=0,0347
Therapieassoziierte Symptome				
Haarausfall	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0357)</i>			
	<65 Jahre	109/176 (61,9)	74/102 (72,5)	0,32 [0,24; 0,44]; p<0,0001
	≥65 Jahre	36/66 (54,5)	13/20 (65,0)	0,14 [0,07; 0,28]; p<0,0001
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1895)</i>			
	ECOG-PS=0	29/48 (60,4)	26/41 (63,4)	0,33 [0,18; 0,60]; p=0,0001
ECOG-PS=1	116/194 (59,8)	61/81 (75,3)	0,25 [0,18; 0,35]; p<0,0001	
Schluckbe- schwerden	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0201)</i>			
	<65 Jahre	97/176 (55,1)	25/102 (24,5)	1,84 [1,18; 2,88]; p=0,0059
	≥65 Jahre	38/66 (57,6)	8/20 (40,0)	0,61 [0,28; 1,35]; p=0,2159
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0996)</i>			
	ECOG-PS=0	34/48 (70,8)	10/41 (24,4)	2,45 [1,19; 5,03]; p=0,0115
ECOG-PS=1	101/194 (52,1)	23/81 (28,4)	1,36 [0,86; 2,15]; p=0,1863	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; 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; p-Wert aus Logrank-Test; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

p-Wert <0,05 fett geschrieben

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Operationalisierung: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Responderanalyse)

In Tabelle 4-104 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 4-105 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-106 beschrieben.

Tabelle 4-104: 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, PFS-Datenschnitt)

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	-

Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

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. seltene; 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

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. seltene EGFR-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 EGFR-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 Gesundheitsstatus 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 in 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 EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,0381$), sowie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutation, Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-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 seltenen EGFR-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. seltene EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1427$) und EGFR-Mutationstyp häufige vs. seltene EGFR-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 seltenen EGFR-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. seltene EGFR-Mutationen (Interaktionstest: $p=0,1648$) und EGFR-Mutationen, häufige vs. seltene EGFR-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 4-105: 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, PFS-Datenschnitt)

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
	seltene	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	
seltene	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
seltene	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
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall, L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Tabelle 4-106: 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, PFS-Datenschnitt)

Domäne	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Gem- citabin n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin RR [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
	seltene	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
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Diese Ergebnisse basierend auf dem PFS-Datenschnitt sind grundsätzlich konsistent mit den in Tabelle 4-107, Tabelle 4-108 und Tabelle 4-109 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Tabelle 4-107: 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, OS-Datenschnitt)

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	0,3947	0,7364	0,2225	0,2696	0,2813	0,9098
	LUX-Lung 6	0,7459	0,0479	0,9045	0,4023	0,1803	-
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	0,0801	0,6233	0,0062	0,1376	0,2659	0,8164
	LUX-Lung 6	0,2645	0,1090	0,0819	0,5494	0,6775	-
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	0,4206	0,4795	0,8302	0,0433	0,1162	0,9642
	LUX-Lung 6	0,4885	0,3716	0,7851	0,4499	0,5941	-
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	0,1973	0,5335	0,0872	0,0466	0,1259	0,8422
	LUX-Lung 6	0,3163	0,1162	0,9986	0,3392	0,6285	-
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	0,0014	0,7171	0,4957	0,0226	0,0609	0,4977
	LUX-Lung 6	0,7702	0,1380	0,3341	0,2217	0,4339	-
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	0,1169	0,7379	0,8059	0,8530	0,6396	0,2209
	LUX-Lung 6	0,5508	0,5158	0,2912	0,3499	0,4990	-

Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

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. seltene; 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.

Tabelle 4-108: 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, OS-Datenschnitt)

Domäne	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Peme- trexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95%-KI], p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0801)</i>			
	<65 Jahre	41/135 (30,4)	11/64 (17,2)	1,77 [0,97; 3,20]; p=0,0609
	≥65 Jahre	17/83 (20,5)	11/43 (25,6)	0,80 [0,41; 1,55]; p=0,5110
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0062)</i>			
	ECOG-PS=0	25/88 (28,4)	2/40 (5,0)	5,68 [1,41; 22,83]; p=0,0144
	ECOG-PS=1	33/130 (25,4)	20/67 (29,9)	0,85 [0,53; 1,36]; p=0,4998
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1376)</i>			
	häufig	55/194 (28,4)	19/96 (19,8)	1,43 [0,90; 2,27]; p=0,1263
	selten	3/24 (12,5)	3/11 (27,3)	0,46 [0,11; 1,92]; p=0,2857
	Kognitive Funktion	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0433)</i>		
häufig		33/194 (17,0)	13/96 (13,5)	1,26 [0,69; 2,27]; p=0,4513
selten		2/24 (8,3)	4/11 (36,4)	0,23 [0,05; 1,07]; p=0,0608
<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1162)</i>				
L858R		14/88 (15,9)	6/40 (15,0)	1,06 [0,44; 2,56]; p=0,8958
Del 19		19/106 (17,9)	7/56 (12,5)	1,43 [0,64; 3,20]; p=0,3795
seltene		2/24 (8,3)	4/11 (36,4)	0,23 [0,05; 1,07]; p=0,0608
Körperliche Funktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1973)</i>			
	<65 Jahre	41/135 (30,4)	7/64 (10,9)	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 (0,0)	15,10 [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=0,0466)</i>			
	häufig	49/194 (25,3)	9/96 (9,4)	2,69 [1,38; 5,25]; p=0,0036
	selten	4/24 (16,7)	3/11 (27,3)	0,61 [0,16; 2,28]; p=0,4632
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1259)</i>			
L858R	20/88 (22,7)	4/40 (10,0)	2,27 [0,83; 6,22]; p=0,1098	
Del 19	29/106 (27,4)	5/56 (8,9)	3,06 [1,26; 7,48]; p=0,0139	
seltene	4/24 (16,7)	3/11 (27,3)	0,61 [0,16; 2,28]; p=0,4632	

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=0,0014)</i>			
	<65 Jahre	47/135 (34,8)	12/64 (18,8)	1,86 [1,06; 3,25]; p=0,0303
	≥65 Jahre	17/83 (20,5)	17/43 (39,5)	0,52 [0,30; 0,91]; p=0,0219
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0226)</i>			
	häufig	59/194 (30,4)	23/96 (24,0)	1,27 [0,84; 1,92]; p=0,2601
	selten	5/24 (20,8)	6/11 (54,5)	0,38 [0,15; 0,99]; p=0,0467^a
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0609)</i>			
	L858R	24/88 (27,3)	10/40 (25,0)	1,09 [0,58; 2,06]; p=0,7886
	Del 19	35/106 (33,0)	13/56 (23,2)	1,42 [0,82; 2,46]; p=0,2077
seltene	5/24 (20,8)	6/11 (54,5)	0,38 [0,15; 0,99]; p=0,0467	
Soziale Funktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1169)</i>			
	<65 Jahre	45/134 (33,6)	17/64 (26,6)	1,26 [0,79; 2,03]; p=0,3300
	≥65 Jahre	17/83 (20,5)	13/43 (30,2)	0,68 [0,36; 1,26]; p=0,2192
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko</p> <p>^a Ein Patient mit Wild-Typ-Mutation war bis zum OS-Datenschnitt in der Subgruppe Del 19 enthalten. Für den OS-Datenschnitt wurde er der Subgruppe seltene EGFR-Mutationen zugeordnet. Dieser Patient war Non-Responder.</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Tabelle 4-109: 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, OS-Datenschnitt)

Domäne	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Gem- citabin	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin
		n/N (%)	n/N (%)	RR [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 (28,3)	1,02 [0,61; 1,70]; p=0,9455
	seltene	6/25 (24,0)	3/10 (30,0)	0,80 [0,25; 2,59]; p=0,7100
Globaler Gesundheitsstatus	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1090)</i>			
	weiblich	51/144 (35,4)	10/68 (14,7)	2,41 [1,30; 4,45]; p=0,0050
	männlich	27/84 (32,1)	9/33 (27,3)	1,18 [0,62; 2,23]; p=0,6137
	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,0819)</i>			
	ECOG-PS=0	11/42 (26,2)	9/35 (25,7)	1,02 [0,48; 2,17]; p=0,9622
	ECOG-PS=1	67/186 (36,0)	10/66 (15,2)	2,38 [1,30; 4,34]; p=0,0048
Körperliche Funktion	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1162)</i>			
	weiblich	45/143 (31,5)	9/68 (13,2)	2,38 [1,24; 4,58]; p=0,0095
	männlich	19/84 (22,6)	7/33 (21,2)	1,07 [0,50; 2,30]; p=0,8697
Rollenfunktion	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1380)</i>			
	weiblich	48/144 (33,3)	11/68 (16,2)	2,06 [1,14; 3,71]; p=0,0160
	männlich	21/84 (25,0)	8/33 (24,2)	1,03 [0,51; 2,09]; p=0,9321
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n: Anzahl der Patienten mit relevanter Verbesserung. Als relevante Verbesserung galt die mittlere Verbesserung um mindestens 10 Punkte während des Beobachtungszeitraums im Vergleich zu Studienbeginn; p-Wert aus Test für Behandlungseffekt unter Normal-Approximation; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RR: Relatives Risiko</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Operationalisierung: Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

In Tabelle 4-110 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 Effektmodifikation ergeben hat (p-Wert des Interaktionstests $<0,2$), sind für die LUX-Lung 3 in Tabelle 4-111 und für die LUX-Lung 6 Studie in Tabelle 4-112 beschrieben.

Tabelle 4-110: 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, PFS-Datenschnitt)

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	-

Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

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. seltene; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch

p-Wert des Interaktionsterms der Cox-Regression

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

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. seltene (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 Gesundheitsstatus (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. Seltene (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. seltene EGFR-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. seltene EGFR-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-EGFR-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 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 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 EGFR-Mutationstypen keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gab.

Tabelle 4-111: 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, PFS-Datenschnitt)

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
Seltene	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
Seltene	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
	Seltene	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>			
	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
Soziale Funktion	<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
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; p-Wert aus Logrank-Test</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Tabelle 4-112: 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, PFS-Datenschnitt)

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
Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; p-Wert aus Logrank-Test; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)				
p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Diese Ergebnisse basierend auf dem PFS-Datenschnitt sind grundsätzlich konsistent mit den in Tabelle 4-113, Tabelle 4-114 und Tabelle 4-115 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Tabelle 4-113: 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, OS-Datenschnitt)

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	0,7236	0,2925	0,5664	0,6654	0,8481	0,8224
	LUX-Lung 6	0,4893	0,3898	0,3340	0,7268	0,5123	-
Globaler Gesundheitsstatus	LUX-Lung 3	0,0081	0,7672	0,3636	0,0357	0,0466	0,2001
	LUX-Lung 6	0,6368	0,3832	0,2445	0,6233	0,3427	-
Kognitive Funktion	LUX-Lung 3	0,3294	0,6851	0,8479	0,0722	0,1037	0,7056
	LUX-Lung 6	0,5849	0,6929	0,1210	0,4704	0,1817	-
Körperliche Funktion	LUX-Lung 3	0,0353	0,8167	0,6521	0,0092	0,0048	0,0461
	LUX-Lung 6	0,1750	0,0372	0,6406	0,1952	0,4197	-
Rollenfunktion	LUX-Lung 3	0,0039	0,3184	0,8403	0,1685	0,3281	0,0098
	LUX-Lung 6	0,1694	0,3135	0,4478	0,5653	0,4739	-
Soziale Funktion	LUX-Lung 3	0,2886	0,2297	0,3963	0,2761	0,5500	0,1686
	LUX-Lung 6	0,7329	0,8641	0,9706	0,1174	0,2910	-

Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

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. seltene; ⁶ LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch

p-Wert 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

Tabelle 4-114: 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, OS-Datenschnitt)

Domäne	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib	Cisplatin+Peme- trexed	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Peme- trexed
		n/N (%)	n/N (%)	HR [95%-KI], p-Wert
Globaler Gesundheitsstatus	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0081)</i>			
	<65 Jahre	81/140 (57,9)	42/71 (59,2)	0,71 [0,48; 1,04]; p=0,0713
	≥65 Jahre	63/90 (70,0)	23/44 (52,3)	1,64 [1,02; 2,66]; p=0,0375
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0357)</i>			
	häufig	124/203 (61,1)	60/104 (57,7)	0,87 [0,64; 1,19]; p=0,3788
	selten	20/27 (74,1)	5/11 (45,5)	2,55 [0,94; 6,89]; p=0,0540
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0466)</i>			
	L858R	55/91 (60,4)	23/47 (48,9)	1,06 [0,65; 1,74]; p=0,8123
	Del 19	69/112 (61,6)	37/57 (64,9)	0,75 [0,50; 1,13]; p=0,1631
Seltene	20/27 (74,1)	5/11 (45,5)	2,55 [0,94; 6,89]; p=0,0540	
Kognitive Funktion	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0722)</i>			
	häufig	126/203 (62,1)	63/104 (60,6)	0,70 [0,51; 0,95]; p=0,0209
	selten	18/27 (66,7)	6/11 (54,5)	1,61 [0,63; 4,07]; p=0,3079
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1037)</i>			
	L858R	61/91 (67,0)	31/47 (66,0)	0,54 [0,35; 0,84]; p=0,0054
	Del 19	65/112 (58,0)	32/57 (56,1)	0,87 [0,56; 1,33]; p=0,5027
Seltene	18/27 (66,7)	6/11 (54,5)	1,61 [0,63; 4,07]; p=0,3079	
Körperliche Funktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,0353)</i>			
	<65 Jahre	78/140 (55,7)	43/71 (60,6)	0,54 [0,37; 0,79]; p=0,0011
	≥65 Jahre	61/90 (67,8)	27/44 (61,4)	1,04 [0,66; 1,65]; p=0,8585
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,0092)</i>			
	häufig	118/203 (58,1)	64/104 (61,5)	0,61 [0,44; 0,83]; p=0,0012
	selten	21/27 (77,8)	6/11 (54,5)	2,18 [0,88; 5,43]; p=0,0830
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,0048)</i>			
	L858R	59/91 (64,8)	25/47 (53,2)	0,83 [0,52; 1,33]; p=0,4423
	Del 19	59/112 (52,7)	39/57 (68,4)	0,48 [0,31; 0,73]; p=0,0004
	Seltene	21/27 (77,8)	6/11 (54,5)	2,18 [0,88; 5,43]; p=0,0830
<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0461)</i>				
asiatisch	110/166 (66,3)	50/83 (60,2)	0,83 [0,59; 1,16]; p=0,2740	
nicht-asiatisch	29/64 (45,3)	20/32 (62,5)	0,41 [0,23; 0,74]; 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=0,0039)</i>			
	<65 Jahre	87/140 (62,1)	45/71 (63,4)	0,59 [0,41; 0,86]; p=0,0050
	≥65 Jahre	70/90 (77,8)	25/44 (56,8)	1,47 [0,93; 2,32]; p=0,0953
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1685)</i>			
	häufig	136/203 (67,0)	63/104 (60,6)	0,81 [0,60; 1,10]; p=0,1680
	selten	21/27 (77,8)	7/11 (63,6)	1,53 [0,65; 3,63]; p=0,3206
Soziale Funktion	<i>Ethnie (Interaktionstest: p=0,0098)</i>			
	asiatisch	126/166 (75,9)	51/83 (61,4)	1,06 [0,76; 1,47]; p=0,7184
	nicht-asiatisch	31/64 (48,4)	19/32 (59,4)	0,47 [0,26; 0,84]; p=0,0090
Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; p-Wert aus Logrank-Test				
p-Wert <0,05 fett geschrieben				

Tabelle 4-115: 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, OS-Datenschnitt)

Domäne	Subgruppe Subgruppen- kategorie	Afatinib n/N (%)	Cisplatin+Gem- citabin n/N (%)	Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin HR [95%-KI]; p-Wert
Kognitive Funktion	<i>ECOG-PS (Interaktionstest: p=0,1210)</i>			
	ECOG-PS=0	32/48 (66,7)	16/41 (39,0)	0,98 [0,51; 1,86]; p=0,9394
	ECOG-PS=1	120/194 (61,9)	41/81 (50,6)	0,60 [0,41; 0,87]; p=0,0053
	<i>EGFR-Strata (Interaktionstest: p=0,1817)</i>			
	L858R	59/92 (64,1)	18/46 (39,1)	0,89 [0,52; 1,54]; p=0,6733
	Del 19	73/124 (58,9)	33/62 (53,2)	0,56 [0,36; 0,86]; p=0,0070
	seltene	20/26 (76,9)	6/14 (42,9)	0,84 [0,32; 2,20]; p=0,7201
Körperliche Funktion	<i>Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0372)</i>			
	weiblich	75/155 (48,4)	51/83 (61,4)	0,29 [0,19; 0,43]; p<0,0001
	männlich	42/87 (48,3)	15/39 (38,5)	0,55 [0,29; 1,03]; p=0,0554
	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1750)</i>			
	<65 Jahre	83/176 (47,2)	56/102 (54,9)	0,36 [0,25; 0,53]; p<0,0001
	≥65 Jahre	34/66 (51,5)	10/20 (50,0)	0,27 [0,12; 0,59]; p=0,0004
	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1952)</i>			
	häufig	101/216 (46,8)	59/108 (54,6)	0,34 [0,24; 0,48]; p<0,0001
	selten	16/26 (61,5)	7/14 (50,0)	0,49 [0,19; 1,30]; p=0,1420
Rollenfunktion	<i>Alter (Interaktionstest: p=0,1694)</i>			
	<65 Jahre	102/176 (58,0)	52/102 (51,0)	0,68 [0,48; 0,97]; p=0,0280
	≥65 Jahre	42/66 (63,6)	10/20 (50,0)	0,38 [0,19; 0,79]; p=0,0063
Soziale Funktion	<i>EGFR-Mutation (Interaktionstest: p=0,1174)</i>			
	häufig	120/216 (55,6)	67/108 (62,0)	0,47 [0,34; 0,65]; p<0,0001
	selten	19/26 (73,1)	8/14 (57,1)	1,03 [0,44; 2,38]; p=0,9477
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio aus Cox-Regression; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; p-Wert aus Logrank-Test; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D Fragebogen

In Tabelle 4-116 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 4-116: 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. seltene; ^e LUX-Lung 3: nicht-asiatisch vs. asiatisch; ^f nur Kategorien L858R und Del 19

p-Werte des Q-Tests mit der Differenz und dem Standardfehler der Differenz als Effekt- und Varianzschätzer

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Studententitel fett bedeutet statistisch signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation

Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; n. r.: nicht relevant (da ausschließlich asiatische Patienten); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

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 (Mittelwertdifferenz [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 4-117: 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+ Gemcitabin		Behandlungseffekt Afatinib vs. Cisplatin+Gem- citabin
		N	mittlere Verände- rung	N	mittlere Verände- rung	MWD [95%-KI]; p-Wert
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
EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung						

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D UK Utility Scores sowie der EQ-VAS Skala wurden die Ergebnisse nur zum PFS-Datenschnitt ausgewertet.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse zu unerwünschten Ereignissen

In Tabelle 4-118 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 4-119 bis Tabelle 4-123 zu finden.

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

Tabelle 4-118: p-Werte der Interaktionstests für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) (PFS-Datenschnitt)

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	<i>0,1161</i>	0,5013	<0,0001	0,0193	<i>0,0554</i>	-
SUE	LUX-Lung 3	0,8417	0,9596	0,4450	0,3407	0,3761	0,6338
	LUX-Lung 6	0,8742	0,6119	<i>0,1943</i>	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	<i>0,1521</i>	0,0212	0,7924	<i>0,1149</i>	0,2573	0,7897
	LUX-Lung 6	1,0000	1,0000	0,3609	0,3709	0,3105	-

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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. seltene; 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. seltene (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. seltene (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-EGFR-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 der UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 (Del 19: IDV [95%-KI]: 0,25 [0,17; 0,37] und seltenen EGFR-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. seltene EGFR-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 4-119: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Geschlecht

Tabelle 4-120: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

ECOG-PS

Tabelle 4-121: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

Endpunkt	Studie	ECOG-PS	Afatinib		Chemo-therapie		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]

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen)

Tabelle 4-122: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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]
		seltene	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]
		seltene	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]
		seltene	26	13 (50,0)	12	8 (66,7)	0,19 [0,08; 0,47]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

EGFR-Strata (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen)

Tabelle 4-123: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Strata (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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]

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

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.

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind grundsätzlich konsistent mit den in Tabelle 4-124 bis Tabelle 4-130 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Tabelle 4-124: p-Werte der Interaktionstests für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

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	0,5546	0,4359	0,0034	0,4057	0,2147	0,8207
	LUX-Lung 6	0,1111	0,5029	<0,0001	0,0175	0,0512	-
SUE	LUX-Lung 3	0,8955	0,9642	0,2327	0,3469	0,3461	0,8475
	LUX-Lung 6	0,9774	0,6218	0,1622	0,4468	0,5250	-
UE CTCAE-Grad ≥3	LUX-Lung 3	0,1251	0,6833	0,5224	0,7525	0,0146	0,1551
	LUX-Lung 6	0,0132	0,0160	0,3554	0,6307	0,0955	-
Therapieabbrüche aufgrund von UE	LUX-Lung 3	0,2325	0,0216	0,8550	0,0480	0,1205	0,8667
	LUX-Lung 6	0,4412	0,9882	0,3908	0,4392	0,3752	-

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

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. seltene; 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

Alter

Tabelle 4-125: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

Endpunkt	Studie	Alter	Afinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afinib 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	78 (56,1)	67	36 (53,7)	0,27 [0,18; 0,40]
		≥65	90	65 (72,2)	44	27 (61,4)	0,43 [0,27; 0,67]
	LUX-Lung 6	<65	175	78 (44,6)	95	57 (60,0)	0,16 [0,11; 0,22]
		≥65	64	38 (59,4)	18	13 (72,2)	0,06 [0,03; 0,12]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Geschlecht

Tabelle 4-126: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalysen nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

Endpunkt	Studie	Geschlecht	Afinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
UE CTCAE-Grad ≥3	LUX-Lung 6	männlich	87	38 (43,7)	37	17 (45,9)	0,25 [0,14; 0,44]
		weiblich	152	78 (51,3)	76	53 (69,7)	0,11 [0,08; 0,15]
Therapieabbrüche aufgrund von UE	LUX-Lung 3	männlich	82	14 (17,1)	37	1 (2,7)	1,89 [0,25; 14,35]
		weiblich	147	23 (15,6)	74	16 (21,6)	0,16 [0,08; 0,30]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

ECOG-PS

Tabelle 4-127: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

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)	0,71 [0,49; 1,03]
		1	137	137 (100,0)	71	69 (97,2)	1,44 [1,08; 1,92]
	LUX-Lung 6	0	48	48 (100)	40	40 (100,0)	1,11 [0,73; 1,69]
		1	191	191 (100)	73	72 (98,6)	0,34 [0,26; 0,44]
SUE	LUX-Lung 6	0	48	9 (18,8)	40	2 (5,0)	0,86 [0,19; 3,98]
		1	191	28 (14,7)	73	10 (13,7)	0,26 [0,12; 0,53]

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, PS: Performance Status (Allgemeinzustand); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen)

Tabelle 4-128: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

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]
		seltene	26	26 (100,0)	12	12 (100,0)	1,19 [0,60; 2,37]
UE CTCAE- Grad ≥ 3	LUX-Lung 3	Del 19	111	71 (64,0)	55	37 (67,3)	0,21 [0,14; 0,31]
		L858R	91	56 (61,5)	45	18 (40,0)	0,56 [0,33; 0,95]
		seltene	27	16 (59,3)	11	8 (72,7)	0,28 [0,12; 0,65]
	LUX-Lung 6	Del 19	124	53 (42,7)	58	36 (62,1)	0,11 [0,07; 0,16]
		L858R	89	50 (56,2)	43	26 (60,5)	0,21 [0,13; 0,34]
		seltene	26	13 (50,0)	12	8 (66,7)	0,18 [0,07; 0,43]

Endpunkt	Studie	EGFR-Mutation	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Therapieabbrüche aufgrund von UE	LUX-Lung 3	Del 19	111	15 (13,5)	55	9 (16,4)	0,17 [0,07; 0,39]
		L858R	91	14 (15,4)	45	7 (15,6)	0,24 [0,10; 0,60]
		seltene	27	8 (29,6)	11	1 (9,1)	1,77 [0,22; 14,16]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

EGFR-Strata (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen)

Tabelle 4-129: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

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]
		seltene	26	26 (100,0)	12	12 (100,0)	1,19 [0,60; 2,37]
Therapieabbrüche aufgrund von UE	LUX-Lung 3	häufig	202	29 (14,4)	100	16 (16,0)	0,20 [0,11; 0,37]
		seltene	27	8 (29,6)	11	1 (9,1)	1,77 [0,22; 14,16]

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Ethnie (asiatisch vs. Nicht-asiatisch)

Tabelle 4-130: Einzelergebnisse zu unerwünschten Ereignissen: Subgruppenanalyse nach Ethnie (asiatisch vs. nicht-asiatisch) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

Endpunkt	Studie	Ethnie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
UE CTCAE-Grad ≥3	LUX-Lung 3	asiatisch	165	104 (63,0)	80	43 (53,8)	0,36 [0,25; 0,51]
		nicht-asiatisch	64	39 (60,9)	31	20 (64,5)	0,23 [0,13; 0,39]

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDV: Inzidenzdichteverhältnis, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, n: Anzahl Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zu besonderen Nebenwirkungen

In Tabelle 4-131 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 4-132 bis Tabelle 4-137 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 4-131: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt besondere Nebenwirkungen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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.	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.

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	
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>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. seltene; ⁶ nicht-asiatisch vs. asiatisch</p> <p>n. b.: nicht berechenbar, da für mindestens eine Subgruppe kein IDV angebar; n. r.: nicht relevant da ausschließlich asiatische Patienten</p> <p>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</p>							

Alter

Tabelle 4-132: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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]

IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Geschlecht

Tabelle 4-133: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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]

IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

ECOG-PS

Tabelle 4-134: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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]

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

p-Wert <0,05 fett geschrieben

EGFR-Mutationen (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen)

Tabelle 4-135: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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]
		seltene	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]
		seltene	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]
		seltene	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]
		seltene	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]
		seltene	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]
		seltene	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]
		seltene	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]
		seltene	26	2 (7,7)	12	2 (16,7)	0,14 [0,02; 0,97]

Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl Patienten in der Auswertung, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

EGFR-Mutation (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen)

Tabelle 4-136: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

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]

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Ethnie

Tabelle 4-137: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Ethnie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, PFS-Datenschnitt)

Endpunkt	Studie	Ethnie	Afininib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afininib 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]
Nieren- insuffizienz	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]
IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis							
p-Wert <0,05 fett geschrieben							

Diese Ergebnisse basierend auf den PFS-Datenschnitten sind grundsätzlich konsistent mit den in Tabelle 4-138 bis Tabelle 4-144 zusätzlich dargestellten Ergebnissen der OS-Datenschnitte.

Tabelle 4-138: p-Werte der Interaktionstests für den Endpunkt besondere Nebenwirkungen (Inzidenz pro Patientenjahre) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

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	0,5879	0,7821	0,4929	0,6129	0,8147	0,8452
	LUX-Lung 6	0,5920	0,4943	0,1023	0,1733	0,3767	n. r.
Appetitverlust	LUX-Lung 3	0,0496	0,7774	0,1258	0,0525	0,1498	0,0123
	LUX-Lung 6	0,5692	0,7996	0,9341	0,1531	0,3314	n. r.
Dyspnoe	LUX-Lung 3	0,4209	0,2150	0,5346	0,0298	0,0546	0,3262
	LUX-Lung 6	0,9970	0,2141	0,4169	0,5783	0,5944	n. r.
Diarrhö	LUX-Lung 3	0,7859	0,0629	0,0421	0,1460	0,2710	0,0666
	LUX-Lung 6	0,3647	0,0502	0,1505	0,2499	0,3990	n. r.
Fatigue	LUX-Lung 3	0,4332	0,0012	0,0214	0,0132	0,0187	0,8646
	LUX-Lung 6	0,0235	0,8536	0,8475	0,6827	0,3023	n. r.
Haarausfall	LUX-Lung 3	0,8206	0,4555	0,8307	0,0429	0,0607	0,3249
	LUX-Lung 6	n. b.	0,8396	0,4369	0,5959	0,5996	n. r.
Hautausschlag	LUX-Lung 3	0,9568	0,4962	0,6994	0,6558	0,7501	0,8156
	LUX-Lung 6	0,9124	0,7253	n. b.	0,4468	0,4339	n. r.
Husten	LUX-Lung 3	0,4323	0,9320	0,4573	n. b.	0,9945	0,3878
	LUX-Lung 6	0,7638	0,7062	0,0671	0,7252	0,9397	n. r.
Leukopenie	LUX-Lung 3	0,8410	0,6912	0,1718	0,6980	0,9217	0,4250
	LUX-Lung 6	0,5644	0,5019	0,9110	0,0592	0,1535	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	0,5099	0,4942	0,8100	n. b.	n. b.	0,4162
	LUX-Lung 6	0,1183	n. b.	0,9626	n. b.	n. b.	n. r.
Neuropathie	LUX-Lung 3	0,7826	0,1249	0,4981	0,3747	0,6118	0,7369
	LUX-Lung 6	n. b.	n. b.	0,8868	n. b.	0,1172	n. r.
Niereninsuffizienz	LUX-Lung 3	0,6527	0,7589	0,6318	0,0586	0,1256	0,1473
	LUX-Lung 6	0,7748	0,0587	0,5058	0,4302	0,6491	n. r.
Stomatitis	LUX-Lung 3	0,3673	0,5235	0,0912	0,2050	0,1661	0,1115
	LUX-Lung 6	0,7526	0,5689	0,6461	0,6891	0,9241	n. r.
Thrombozytopenie	LUX-Lung 3	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
	LUX-Lung 6	0,7371	0,3997	n. b.	n. b.	0,2833	n. r.
Trockene Haut	LUX-Lung 3	n. b.	n. b.	0,7250	0,2549	0,8139	0,3397
	LUX-Lung 6	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. r.
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	0,5169	0,4846	0,0009	0,0400	0,0098	0,4116
	LUX-Lung 6	0,2264	0,0024	0,2462	0,3387	0,0662	n. r.
Verstopfung	LUX-Lung 3	0,0130	0,5630	0,0113	0,9234	0,1174	0,5020
	LUX-Lung 6	0,3447	0,3163	0,5820	0,1151	0,0699	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	
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p> <p>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. seltene; ⁶ nicht-asiatisch vs. asiatisch</p> <p>n. b.: nicht berechenbar, da für mindestens eine Subgruppe kein IDV angebar; n. r.: nicht relevant da ausschließlich asiatische Patienten</p> <p>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</p>							

Alter

Tabelle 4-139: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Alter aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

Endpunkt	Studie	Alter	Afininib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afininib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Appetitverlust	LUX-Lung 3	<65	139	35 (25,2)	67	36 (53,7)	0,07 [0,05; 0,11]
		≥65	90	35 (38,9)	44	25 (56,8)	0,14 [0,09; 0,24]
Fatigue	LUX-Lung 6	<65	175	24 (13,7)	95	40 (42,1)	0,06 [0,04; 0,10]
		≥65	64	19 (29,7)	18	4 (22,2)	0,25 [0,08; 0,73]
Nasenbluten	LUX-Lung 6	<65	175	28 (16,0)	95	1 (1,1)	4,53 [0,62; 33,29]
		≥65	64	10 (15,6)	18	1 (5,6)	0,46 [0,06; 3,61]
Verstopfung	LUX-Lung 3	<65	139	24 (17,3)	67	17 (25,4)	0,14 [0,08; 0,26]
		≥65	90	13 (14,4)	44	22 (50,0)	0,04 [0,02; 0,09]
IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis p-Wert <0,05 fett geschrieben							

Geschlecht

Tabelle 4-140: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Geschlecht aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

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)	31,86 [14,71; 69,01]
		weiblich	147	141 (95,9)	74	18 (24,3)	13,36 [8,18; 21,83]
	LUX-Lung 6	männlich	87	76 (87,4)	37	8 (21,6)	5,54 [2,67; 11,47]
		weiblich	152	139 (91,4)	76	9 (11,8)	14,93 [7,61; 29,29]
Fatigue	LUX-Lung 3	männlich	82	26 (31,7)	37	12 (32,4)	0,28 [0,14; 0,55]
		weiblich	147	42 (28,6)	74	43 (58,1)	0,07 [0,05; 0,11]
Neuropathie	LUX-Lung 3	männlich	82	10 (12,2)	37	4 (10,8)	0,33 [0,10; 1,06]
		weiblich	147	19 (12,9)	74	18 (24,3)	0,12 [0,06; 0,22]
Nieren- insuffizienz	LUX-Lung 6	männlich	87	6 (6,9)	37	11 (29,7)	0,06 [0,02; 0,16]
		weiblich	152	9 (5,9)	76	4 (5,3)	0,25 [0,08; 0,83]
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 6	männlich	87	21 (24,1)	37	32 (86,5)	0,02 [0,01; 0,04]
		weiblich	152	28 (18,4)	76	69 (90,8)	0,01 [0,00; 0,01]
IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis p-Wert <0,05 fett geschrieben							

ECOG-PS

Tabelle 4-141: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach ECOG-PS aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

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)	0,13 [0,04; 0,50]
		1	191	15 (7,9)	73	27 (37,0)	0,04 [0,02; 0,08]
Appetitverlust	LUX-Lung 3	0	92	23 (25,0)	39	21 (53,8)	0,07 [0,04; 0,13]
		1	137	47 (34,3)	71	40 (56,3)	0,12 [0,08; 0,19]
Diarrhö	LUX-Lung 3	0	92	90 (97,8)	39	8 (20,5)	32,24 [15,64; 66,44]
		1	137	130 (94,9)	71	17 (23,9)	12,91 [7,79; 21,40]
	LUX-Lung 6	0	48	47 (97,9)	40	7 (17,5)	20,38 [9,21; 45,09]
		1	191	168 (88,0)	73	10 (13,7)	9,65 [5,10; 18,27]
Fatigue	LUX-Lung 3	0	92	23 (25,0)	39	22 (56,4)	0,07 [0,04; 0,12]
		1	137	45 (32,8)	71	33 (46,5)	0,16 [0,10; 0,24]
Husten	LUX-Lung 6	0	48	13 (27,1)	40	1 (2,5)	2,67 [0,35; 20,45]
		1	191	34 (17,8)	73	9 (12,3)	0,35 [0,17; 0,74]
Leukopenie	LUX-Lung 3	0	92	3 (3,3)	39	17 (43,6)	0,01 [0,00; 0,04]
		1	137	9 (6,6)	71	31 (43,7)	0,03 [0,01; 0,06]
Stomatitis	LUX-Lung 3	0	92	67 (72,8)	39	10 (25,6)	2,06 [1,06; 4,01]
		1	137	103 (75,2)	71	9 (12,7)	4,69 [2,37; 9,26]
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	0	92	32 (34,8)	39	33 (84,6)	0,03 [0,02; 0,04]
		1	137	57 (41,6)	71	53 (74,6)	0,08 [0,05; 0,11]
Verstopfung	LUX-Lung 3	0	92	13 (14,1)	39	18 (46,2)	0,04 [0,02; 0,08]
		1	137	24 (17,5)	71	21 (29,6)	0,14 [0,08; 0,24]

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

p-Wert <0,05 fett geschrieben

EGFR-Mutationen (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen)

Tabelle 4-142: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (Del 19 vs. L858R vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

Endpunkt	Studie	EGFR-Mutation	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Appetitverlust	LUX-Lung 3	Del 19	111	33 (29,7)	55	32 (58,2)	0,08 [0,05; 0,14]
		L858R	91	28 (30,8)	45	24 (53,3)	0,09 [0,05; 0,15]
		seltene	27	9 (33,3)	11	5 (45,5)	0,27 [0,09; 0,81]
Dyspnoe	LUX-Lung 3	Del 19	111	11 (9,9)	55	6 (10,9)	0,18 [0,07; 0,50]
		L858R	91	4 (4,4)	45	6 (13,3)	0,08 [0,02; 0,27]
		seltene	27	6 (22,2)	11	1 (9,1)	1,59 [0,19; 13,22]
Fatigue	LUX-Lung 3	Del 19	111	33 (29,7)	55	32 (58,2)	0,08 [0,05; 0,12]
		L858R	91	26 (28,6)	45	19 (42,2)	0,13 [0,07; 0,23]
		seltene	27	9 (33,3)	11	4 (36,4)	0,46 [0,14; 1,48]
Haarausfall	LUX-Lung 3	Del 19	111	9 (8,1)	55	10 (18,2)	0,09 [0,04; 0,22]
		L858R	91	15 (16,5)	45	9 (20,0)	0,20 [0,09; 0,45]
		seltene	27	5 (18,5)	11	1 (9,1)	1,36 [0,16; 11,64]
Leukopenie	LUX-Lung 6	Del 19	124	11 (8,9)	58	41 (70,7)	0,01 [0,01; 0,02]
		L858R	89	11 (12,4)	43	36 (83,7)	0,01 [0,01; 0,03]
		seltene	26	1 (3,8)	12	12 (100,0)	0,00 [0,00; 0,01]
Neuropathie	LUX-Lung 6	Del 19	124	1 (0,8)	58	4 (6,9)	0,02 [0,00; 0,22]
		L858R	89	5 (5,6)	43	1 (2,3)	0,64 [0,07; 5,45]
		seltene	26	1 (3,8)	12	0 (0,0)	-
Niereninsuffizienz	LUX-Lung 3	Del 19	111	6 (5,4)	55	11 (20,0)	0,05 [0,02; 0,14]
		L858R	91	5 (5,5)	45	6 (13,3)	0,09 [0,03; 0,31]
		seltene	27	3 (11,1)	11	1 (9,1)	0,66 [0,07; 6,30]
Stomatitis	LUX-Lung 3	Del 19	111	84 (75,7)	55	11 (20,0)	2,25 [1,20; 4,22]
		L858R	91	67 (73,6)	45	6 (13,3)	4,66 [2,02; 10,75]
		seltene	27	19 (70,4)	11	2 (18,2)	8,22 [1,92; 35,30]

Endpunkt	Studie	EGFR-Mutation	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	Del 19	111	48 (43,2)	55	41 (74,5)	0,06 [0,04; 0,10]
		L858R	91	31 (34,1)	45	37 (82,2)	0,03 [0,02; 0,05]
		seltene	27	10 (37,0)	11	8 (72,7)	0,13 [0,05; 0,33]
	LUX-Lung 6	Del 19	124	24 (19,4)	58	53 (91,4)	0,01 [0,00; 0,01]
		L858R	89	20 (22,5)	43	38 (88,4)	0,02 [0,01; 0,03]
		seltene	26	5 (19,2)	12	10 (83,3)	0,02 [0,01; 0,05]
Verstopfung	LUX-Lung 3	Del 19	111	15 (13,5)	55	21 (38,2)	0,06 [0,03; 0,11]
		L858R	91	18 (19,8)	45	12 (26,7)	0,16 [0,08; 0,32]
		seltene	27	4 (14,8)	11	6 (54,5)	0,08 [0,02; 0,29]
	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)	0,05 [0,02; 0,13]
		seltene	26	2 (7,7)	12	2 (16,7)	0,12 [0,02; 0,88]
<p>Del 19: Deletion im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p> <p>p-Wert <0,05 fett geschrieben</p>							

EGFR-Mutation (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen)

Tabelle 4-143: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach EGFR-Mutation (häufige vs. seltene EGFR-Mutationen) aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

Endpunkt	Studie	EGFR-Mutation	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Anämie	LUX-Lung 6	häufig	213	17 (8,0)	101	31 (30,7)	0,05 [0,03; 0,09]
		selten	26	2 (7,7)	12	1 (8,3)	0,28 [0,02; 3,04]
Appetitverlust	LUX-Lung 3	häufig	202	61 (30,2)	100	56 (56,0)	0,09 [0,06; 0,12]
		selten	27	9 (33,3)	11	5 (45,5)	0,27 [0,09; 0,81]
	LUX-Lung 6	häufig	213	36 (16,9)	101	41 (40,6)	0,07 [0,05; 0,11]
		selten	26	2 (7,7)	12	7 (58,3)	0,02 [0,00; 0,10]
Dyspnoe	LUX-Lung 3	häufig	202	15 (7,4)	100	12 (12,0)	0,13 [0,06; 0,28]
		selten	27	6 (22,2)	11	1 (9,1)	1,59 [0,19; 13,22]
Diarrhö	LUX-Lung 3	häufig	202	195 (96,5)	100	22 (22,0)	16,19 [10,42; 25,16]
		selten	27	25 (92,6)	11	3 (27,3)	41,72 [12,60; 138,17]
Fatigue	LUX-Lung 3	häufig	202	59 (29,2)	100	51 (51,0)	0,10 [0,07; 0,14]
		selten	27	9 (33,3)	11	4 (36,4)	0,46 [0,14; 1,48]
Haarausfall	LUX-Lung 3	häufig	202	24 (11,9)	100	19 (19,0)	0,14 [0,07; 0,25]
		selten	27	5 (18,5)	11	1 (9,1)	1,36 [0,16; 11,64]
Leukopenie	LUX-Lung 6	häufig	213	22 (10,3)	101	77 (76,2)	0,01 [0,01; 0,02]
		selten	26	1 (3,8)	12	12 (100,0)	0,00 [0,00; 0,01]
Niereninsuffizienz	LUX-Lung 3	häufig	202	11 (5,4)	100	17 (17,0)	0,07 [0,03; 0,14]
		selten	27	3 (11,1)	11	1 (9,1)	0,66 [0,07; 6,30]
Übelkeit und Erbrechen	LUX-Lung 3	häufig	202	79 (39,1)	100	78 (78,0)	0,05 [0,03; 0,06]
		selten	27	10 (37,0)	11	8 (72,7)	0,13 [0,05; 0,33]
Verstopfung	LUX-Lung 6	häufig	213	8 (3,8)	101	29 (28,7)	0,02 [0,01; 0,05]
		selten	26	2 (7,7)	12	2 (16,7)	0,12 [0,02; 0,88]

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

Ethnie

Tabelle 4-144: Einzelergebnisse zu besonderen Nebenwirkungen: Subgruppenanalyse nach Ethnie aus RCT mit Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie, OS-Datenschnitt)

Endpunkt	Studie	Ethnie	Afatinib		Chemotherapie		Behandlungseffekt Afatinib vs. Chemotherapie
			N	n (%)	N	n (%)	IDV [95%-KI]
Appetitverlust	LUX-Lung 3	asiatisch	165	55 (33,3)	80	53 (66,3)	0,07 [0,05; 0,10]
		nicht-asiatisch	64	15 (23,4)	31	8 (25,8)	0,23 [0,10; 0,55]
Diarrhö	LUX-Lung 3	asiatisch	165	159 (96,4)	80	18 (22,5)	23,79 [14,61; 38,73]
		nicht-asiatisch	64	61 (95,3)	31	7 (22,6)	10,04 [4,59; 21,96]
Niereninsuffizienz	LUX-Lung 3	asiatisch	165	10 (6,1)	80	16 (20,0)	0,06 [0,03; 0,14]
		nicht-asiatisch	64	4 (6,3)	31	2 (6,5)	0,25 [0,05; 1,39]
Stomatitis	LUX-Lung 3	asiatisch	165	142 (86,1)	80	16 (20,0)	5,21 [3,11; 8,74]
		nicht-asiatisch	64	28 (43,8)	31	3 (9,7)	1,82 [0,55; 5,98]

IDV: Inzidenzdichteverhältnis; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

p-Wert <0,05 fett geschrieben

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studienpopulation der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie

Der Nutzen von Afatinib wurde bereits durch die Zulassungsbehörden bestätigt. Ebenso kam der G-BA im Rahmen des ersten Frühbewertungsverfahrens von Afatinib zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bei nicht vorbehandelten EGFR-TKI-naiven Patienten (ECOG-PS 0-1) mit EGFR-Mutation Del 19 und L858R besteht³⁸. Im

³⁸ Bei den Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen kam der G-BA zu dem Schluss, dass ein geringerer Nutzen für Afatinib vorlag.

Folgenden werden die Ergebnisse für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) aus den LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien für alle Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen in der Gesamtpopulation gegenüber den ZVT zusammengefasst. Für den Endpunkt OS werden die Ergebnisse des OS-Datenschnitts präsentiert, während für alle anderen Endpunkte die Ergebnisse des PFS-Datenschnitts dargestellt werden, da es sich jeweils um die präspezifizierten Analysen bzw. um Analysen mit einem niedrigsten Verzerrungspotenzial handelt.

Die Ergebnisse auf Basis der OS-Datenschnitte bestätigten die berichteten Ergebnisse der primären PFS-Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

Nachgewiesene Unterschiede zwischen den ausgewählten Subgruppen werden bei der Beschreibung des Zusatznutzens nur dann berücksichtigt, wenn in beiden Studien ein Beleg für eine Effektmodifikation vorlag. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.2 erläutert, sind alle weiteren Effektmodifikationen mit Vorsicht zu interpretieren, da es sich um Zufallsbefunde handeln kann.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) zeigte sich auf der Basis der primären Analysen des OS kein Überlebensvorteil von Afatinib gegenüber der Vergleichstherapie in der Gesamtpopulation. 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 seltene EGFR-Mutationen nach sich zog.

Trotz der unterschätzten Effekte von Afatinib wurde schon auf Basis unreifer Daten der LUX-Lung 3 Studie (zusätzlicher Datenschnitt für die Zulassungsbehörden) 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). Dieser signifikante Unterschied konnte durch die primäre Analyse des OS auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigt werden (HR [95%-KI]; 0,54 [0,36; 0,79]; p=0,0015). In der Subgruppe der Patienten mit L858R-EGFR-Mutation ergab 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 auf Basis der unreifen Daten ein gegenläufiger Effekt beobachtbar, der statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 3,08 [1,04; 9,15]; p=0,0337). In der primären Analyse auf Basis der OS-Datenschnitts war dieser gegenläufige Effekt nicht mehr signifikant (HR [95%-KI]: 2,42 [0,96; 6,10]; p=0,0539). Zusätzlich ist zu beachten, dass

dies eine kleine heterogene Subgruppe ist und zusätzlich Ungleichgewichte bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren wie Hirn-, Leber- und Knochenmetastasen zuungunsten von Afatinib vorlagen. In der primären Analyse der LUX-Lung 6 Studie konnte in der Gruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen ebenso ein statistisch nicht signifikanter Effekt beobachtet werden.

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 (0,64 [0,44; 0,94]; $p=0,0229$), während sich für die anderen Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten.

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]; $p<0,0001$).

Die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigten die hier berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

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; 3,55]; $p<0,0001$). 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 Tumoransprechen mit Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin hin (RR [95%-KI]: 2,92 [2,08; 4,09]; $p<0,0001$). Die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigten die hier berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

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=0,0138) LUX-Lung 6 (RR=1,43 [1,05; 1,94]; p=0,0158)
<i>Fatigue</i>	LUX-Lung 6 (RR=2,04 [1,33; 3,11]; p=0,0003)
<i>Appetitverlust</i>	LUX-Lung 6 (RR=2,25 [1,39; 3,65]; p=0,0003)
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	LUX-Lung 3 (RR=2,62 [1,34; 5,13]; p=0,0024)
<i>Verstopfung</i>	LUX-Lung 6 (RR=2,27 [1,24; 4,14]; p=0,0043)

Unter Afatinib zeigten statistisch signifikant weniger Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) eine relevante Verbesserung bezüglich des Symptoms Diarrhö:

<i>Diarrhö</i>	LUX-Lung 3 (RR=0,34 [0,16; 0,70]; p=0,0024)
-----------------------	---

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:

<i>Dyspnoe</i>	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)
<i>Schlaflosigkeit</i>	LUX-Lung 6 (HR=0,46 [0,32; 0,66]; p<0,0001)
<i>Schmerzen</i>	LUX-Lung 6 (HR=0,70 [0,51; 0,96]; p=0,0265)
<i>Fatigue</i>	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)
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	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)
<i>Appetitverlust</i>	LUX-Lung 6 (HR=0,44 [0,32; 0,59]; p<0,0001)
<i>Verstopfung</i>	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:

<i>Diarrhö</i>	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:

<i>Dyspnoe</i>	LUX-Lung 3 (RR=1,68 [1,16; 2,43] ; p=0,0034) LUX-Lung 6 (RR=2,35 [1,50; 3,67] ; p<0,0001)
<i>Husten</i>	LUX-Lung 3 (RR=1,53 [1,16; 2,03] ; p=0,0011) LUX-Lung 6 (RR=1,56 [1,22; 1,99] ; p=0,0001)
<i>Schmerzen (Arm/Schulter)</i>	LUX-Lung 3 (RR=1,70 [1,08; 2,69] ; p=0,0158) LUX-Lung 6 (RR=1,49 [1,05; 2,12] ; p=0,0187)
<i>Schmerzen (Brust)</i>	LUX-Lung 6 (RR=1,56 [1,11; 2,21]; p=0,0070)
<i>Schmerzen (andere)</i>	LUX-Lung 6 (RR=1,51 [1,00; 2,27]; p=0,0379)
<i>Haarausfall</i>	LUX-Lung 6 (RR=4,85 [1,52; 15,43]; p=0,0021)

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:

<i>Dyspnoe</i>	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)
<i>Husten</i>	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)
<i>Schmerzen (Arm/Schulter)</i>	LUX-Lung 6 (HR=0,55 [0,38; 0,79] ; p=0,0011)
<i>Schmerzen (Brust)</i>	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)
<i>Haarausfall</i>	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:

<i>Mundschmerzen</i>	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)

Die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigten die hier berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

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=0,0030)

Körperliche Funktion LUX-Lung 3 (RR=2,17 [1,21; 3,88] ; p=0,0055)

LUX-Lung 6 (RR=1,78 [1,08; 2,92]; p=0,0162)

Rollenfunktion LUX-Lung 6 (RR=1,63 [1,04; 2,56]; p=0,0251)

Soziale Funktion LUX-Lung 6 (RR=1,93 [1,20; 3,09]; p=0,0035)

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)

Die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigten die hier berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

Für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D ergaben sich statistisch signifikante Vorteile durch Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie:

<i>EQ-5D UK Utility</i>	LUX-Lung 6 (MWD: 0,065 [0,035; 0,095]; p<0,0001)
<i>EQ VAS</i>	LUX-Lung 6 (MWD: 6,4 [4,6; 8,1]; p<0,0001)

Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund von Verzerrungen zuungunsten von Afatinib durch die deutlich längeren Beobachtungs- und Behandlungszeiten im Afatinib-Arm wurden IDV betrachtet, um den Zusatznutzen abzuleiten. Analysen basierend auf einfachen Häufigkeiten von Patienten mit UE müssen mit Vorsicht interpretiert werden. Im Falle von statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Afatinib kann jedoch aufgrund der Verzerrung (zuungunsten von Afatinib) ein Zusatznutzen von Afatinib abgeleitet werden. Bei UE, die unter Afatinib seltener oder mit einer vergleichbaren Häufigkeit wie unter einer Cisplatin+Pemetrexed-Therapie beobachtet wurden, kann Afatinib eine mindestens gleichwertige oder bessere Verträglichkeit attestiert werden (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014b).

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.

Die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigten die hier berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

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].

Die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigten die hier berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

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]).

Die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigten die hier berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

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%).

Die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigten die hier berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

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])

<i>Fatigue</i>	LUX-Lung 3 (IDV 0,13 [0,09; 0,18]) LUX-Lung 6 (IDV 0,10 [0,06; 0,15])
<i>Haarausfall</i>	LUX-Lung 3 (IDV 0,21 [0,12; 0,38]) LUX-Lung 6 (IDV 0,07 [0,03; 0,19])
<i>Husten</i>	LUX-Lung 3 (IDV 0,27 [0,16; 0,46])
<i>Leukopenie</i>	LUX-Lung 3 (IDV 0,03 [0,01; 0,05]) LUX-Lung 6 (IDV 0,01 [0,01; 0,02])
<i>Niereninsuffizienz</i>	LUX-Lung 3 (IDV 0,11 [0,05; 0,22]) LUX-Lung 6 (IDV 0,13 [0,06; 0,27])
<i>Neuropathie</i>	LUX-Lung 3 (IDV 0,17 [0,10; 0,31]) LUX-Lung 6 (IDV 0,16 [0,05; 0,51])
<i>Thrombozytopenie</i>	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])
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	LUX-Lung 3 (IDV 0,06 [0,04; 0,08]) LUX-Lung 6 (IDV 0,01 [0,01; 0,02])
<i>Verstopfung</i>	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:

<i>Diarrhö</i>	LUX-Lung 3 (IDV 19,86 [13,13; 30,04]) LUX-Lung 6 (IDV 10,71 [6,54; 17,55])
<i>Hautausschlag</i>	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])

Trockene Haut LUX-Lung 3 (IDV 7,09 [1,74; 28,92])

Die Ergebnisse auf Basis des OS-Datenschnitts bestätigten die hier berichteten Ergebnisse der primären Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Afatinib bei Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen

Im aktuellsten Datenschnitt (OS-Datenschnitt) konnten in der Subgruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen keine statistisch signifikanten Unterschiede des Behandlungseffekts bezüglich OS, PFS oder ORR zwischen den Behandlungsarmen Afatinib und Chemotherapie festgestellt werden.

Die Responderanalysen zur Verbesserung der Symptomatik bei Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen mittels EORTC QLQ-C30 zeigten zum aktuellsten Datenschnitt keinen statistisch signifikanten Unterschied im Behandlungseffekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed (LUX-Lung 3) oder Cisplatin+Gemcitabin (LUX-Lung 6). Die Messung der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik zeigte nur einen statistisch signifikanten Unterschied der Behandlungsarme für das Symptom Diarrhö in der LUX-Lung 3 Studie zuungunsten von Afatinib. In der LUX-Lung 6 Studie war die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik hingegen zugunsten von Afatinib für Fatigue sowie Verstopfung verlängert. Die Responderanalyse zur Verbesserung der Symptomatik, die mittels EORTC QLQ-LC13 erfasst wurde, ergab in beiden Studien keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik gemessen mittels EORTC QLQ-LC13 zeigte hingegen bei dem Symptom Dyspnoe in der Studie LUX-Lung 3 einen Unterschied zuungunsten von Afatinib und bei dem Symptom Schmerzen (andere) in der Studie LUX-Lung 6 zugunsten von Afatinib.

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responderanalysen) mittels EORTC QLQ-C30 zeigte einen Unterschied in den Behandlungsarmen zugunsten von Afatinib in der Studie LUX-Lung 3. Die Messung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte in beiden Studien wiederum keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Auch die Untersuchung der Subgruppe der seltenen EGFR-Mutationen zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, sowie der Anzahl der Therapieabbrüche zeigte in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 und die Häufigkeit von Appetitverlust, Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung und Leukopenie war in einer oder beiden Studien im Afatinib-Arm geringer. Hingegen war die Häufigkeit von Stomatitis und Diarrhö signifikant häufiger im Afatinib-Arm der Studie LUX-Lung 3.

Bewertung der europäischen Zulassungsbehörde

Laut dem CHMP der EMA sprechen einige der seltenen EGFR-Mutationen (u. a. Mutationen im Exon 18 [G719X] und Exon 21 [L861Q]) besonders auf eine Afatinib-Behandlung an. Ebenfalls sei eine klinische Aktivität von Afatinib in Tumoren mit T790M-EGFR-Mutationen gezeigt worden. Lediglich bei Patienten mit einer Exon 20 Insertion ist nach Auffassung des CHMP eine begrenzte Aktivität nachgewiesen worden.

Das CHMP kam zu dem Schluss, dass es keine eindeutigen Beweise gibt, Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen von einer Behandlung mit Afatinib auszuschließen (European Medicines Agency, 2013).

Bewertung der Fachgesellschaften

In der neuen Leitlinie der DGHO wird daraufhin gewiesen, dass mit einer zielgerichteten Therapie bei Patienten im Stadium IV des NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen nicht nur bei Mutationen des Exon 19 oder Exon 21, sondern auch bei seltenen EGFR-Mutationen eine Überlebenszeit von mehr als 30 Monaten erreicht werden kann. Laut der Experten beträgt das mediane Überleben bei NSCLC-Patienten im Stadium IV zwischen 8 und 12 Monaten, sodass unter zielgerichteten Therapien eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit möglich ist (Griesinger et al, 2015).

Fazit

Zusammenfassend konnte die prospektive Datensammlung der Einzelstudien wie auch der gepoolten Analyse von LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 zeigen, dass es sich bei den seltenen EGFR-Mutationen um eine sehr heterogene Gruppe handelt, bei der das Tumorsprechen und die Zeit bis zum Therapieversagen sehr stark je nach Mutationstyp variieren können. Bestimmte seltene EGFR-Mutationen konnten durchaus eine den häufigen EGFR-Mutationen vergleichbare Therapieantwort erreichen, während bei anderen Mutationstypen der seltenen EGFR-Mutationen, wie einer Insertion im Exon 20 oder T790M, nur einzelne Patienten von einer Therapie mit Afatinib profitierten. Interessanterweise zeigten Patienten mit einer S768I-Mutation, für die eine Resistenz auf reversible TKI beschrieben wurde, ein gutes Ansprechen auf die Behandlung mit Afatinib. Die Daten zur Symptomkontrolle und Lebensqualität der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen der Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 zeigten keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, so dass hier über die Gesamtgruppe von einer Gleichwertigkeit der Therapien auszugehen ist. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse führte eine Afatinib-Therapie zu weniger schwerwiegenden Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und war zudem bei einigen wichtigen Nebenwirkungen der Chemotherapie überlegen. Typisch für die Substanzklasse war Afatinib bei den Nebenwirkungen wie Stomatitis und Diarrhö der Chemotherapie unterlegen. Tendenziell zeigte Afatinib somit ein besseres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed oder Cisplatin+Gemcitabin.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). 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 4-145: 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 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	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 4-147: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	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 4-149: 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 der üblichen 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.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Im Anwendungsgebiet der Fragestellung 3 - Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien) - liegt keine RCT vor, die für die Nutzenbewertung von Afatinib herangezogen werden kann. Daher wurde gemäß den in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Kriterien und analog dem in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Vorgehen nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Afatinib gesucht.

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen 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, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-150: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
-	-	-	-	-	-

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-150 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand in Tabelle 4-150 bezieht sich auf den 17. Februar 2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-150 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-151: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Es liegen keine nicht randomisierten vergleichenden Studien des pharmazeutischen Unternehmers zu Afatinib im Anwendungsgebiet der mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten (Zweit- und Folgelinien) vor.

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliographische Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib wurde entsprechend dem in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen Vorgehen durchgeführt und analog zu Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Suche wurde am 16. Februar 2015 in den Datenbanken MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, EMBASE Daily Alerts und Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategie der jeweiligen Datenbank ist in Anhang 4-A dargestellt.

Wie in Abbildung 4-13 dargestellt, ergab die Suche nach Afatinib im Anwendungsgebiet der mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten (Zweit- und Folgelinien) eine Trefferzahl von 1.119 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=186) wurden die verbleibenden 933 Publikationen gemäß den in Tabelle 4-4, Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden alle 933 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Im Ergebnis entsprach keine Publikation den gesetzten Anforderungen, es wurde somit keine nicht randomisierte vergleichende Studie mit Afatinib im Anwendungsgebiet der mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten (Zweit- und Folgelinien) identifiziert.

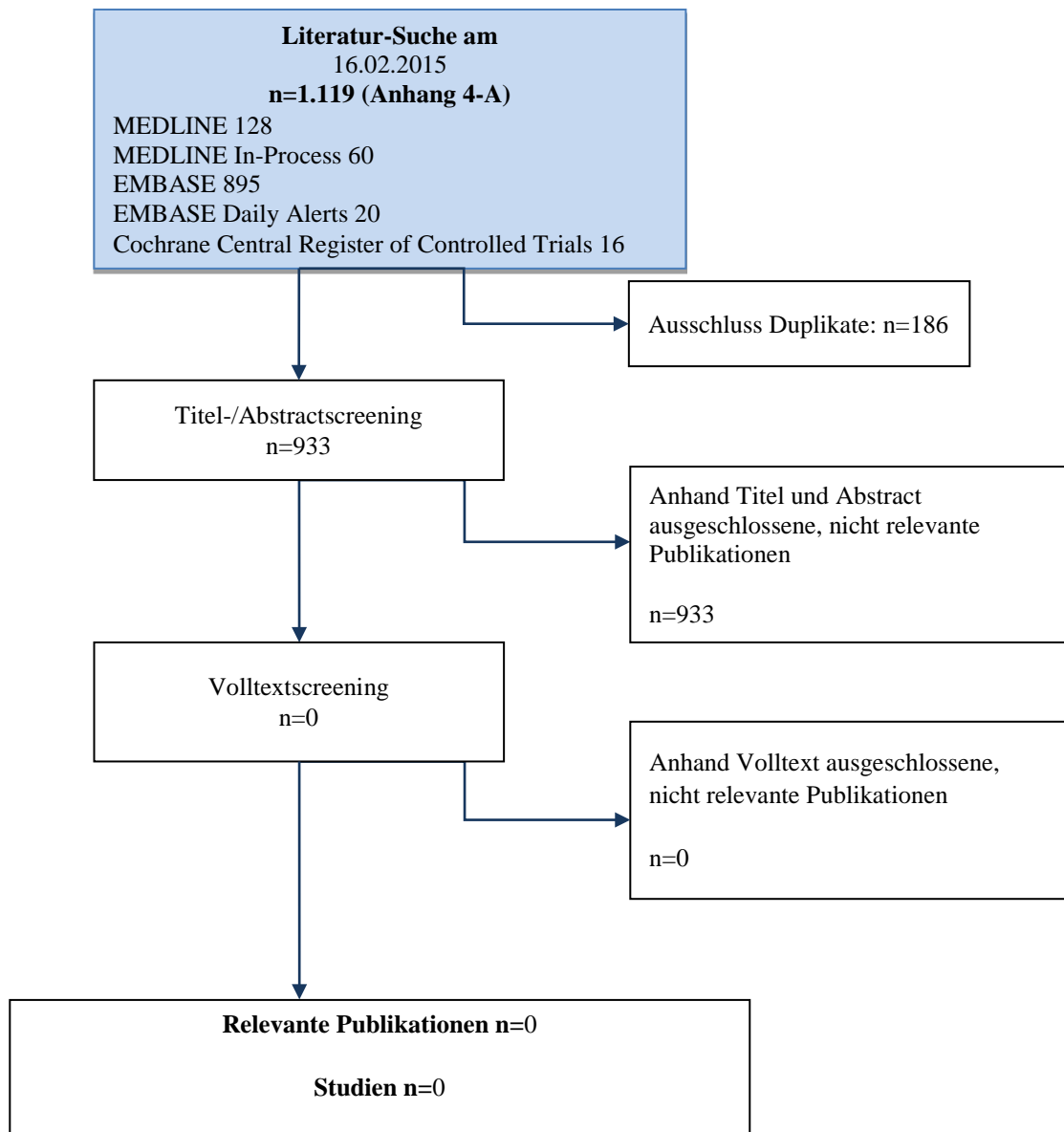


Abbildung 4-13: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib

4.3.2.2.1.3 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 4-150) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[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 4-152: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-152 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern wurde anhand der im Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie am 17. Februar 2015 durchgeführt. Die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien wurde entsprechend der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik durchgeführt und analog zu Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

In der Studienregistersuche nach Afatinib im Anwendungsgebiet der mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten (Zweit- und Folgelinien) wurde keine für die Nutzenbewertung relevante nicht randomisierte vergleichende Studie gefunden.

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.2.1.1, 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.2.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-

überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-153: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Afatinib bei mit Chemotherapie vorgebehandelten Patienten konnte keine nicht randomisierte vergleichende Studie gegenüber einer vom G-BA benannten ZVT identifiziert werden.

4.3.2.2 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-F. 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-F.

Tabelle 4-154: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-155: 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-F. 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-F.

Tabelle 4-156: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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 für Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien) diskutiert.

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 (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). 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 bis 4.3.2.3.1.4 werden die Studien dargestellt, die als Evidenz für Afatinib gemäß dem Vorgehen in Abschnitt 4.2.3 identifiziert werden konnten.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen 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, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche 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“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-157: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
LUX-Lung 2 (NCT00525148)	Ja	Ja	Laufend	Voraussichtlich ~72 Monate ¹ Beginn: 21. August 2007 Teil 1: 17. Juli 2008 (Interimsanalyse) Teil 2: 25. Februar 2010 (1. Interimsbericht) : 06. April 2011 (2. Interimsbericht) ²	Afatinib – kein Kontrollarm
1200.45 ³⁹ (NCT01649284)	Nein	Ja	Laufend	Voraussichtlich ~17 Monate Beginn: 19. Juli 2012	Afatinib – kein Kontrollarm
1200.55 (NCT01853826)	Nein	Ja	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.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-157 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand in Tabelle 4-157 bezieht sich auf den 17. Februar 2015.

³⁹ Expanded Access-Programm.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-158 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-158: 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

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. 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 Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib wurde entsprechend der in Abschnitt 4.2.3.2 festgelegten Kriterien durchgeführt und wird analog zu Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Suche wurde am 16. Februar 2015 in den Datenbanken MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, EMBASE Daily Alerts und Cochrane Central Register of Controlled Trials mithilfe der Plattform Ovid durchgeführt. Die Suchstrategie der jeweiligen Datenbank ist in Anhang 4-A dargestellt.

Die Suche nach Afatinib im Anwendungsgebiet der mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten (Zweit- und Folgelinien) ergab eine Trefferzahl von 1.119 Publikationen. Nach

Ausschluss der Duplikate (n=186) wurden die verbleibenden 933 Publikationen gemäß den in Tabelle 4-4 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert (Abbildung 4-14).

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 926 Publikationen als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die sieben verbliebenen Publikationen, deren Titel und Abstract die Einschlusskriterien erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft.

Im Ergebnis entsprachen sechs Publikation nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C). Somit ergab die bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit Afatinib bei Chemotherapie vorbehandelten Patienten (Zweit- und Folgelinien) eine relevante Publikation, die sich auf die LUX-Lung 2 Studie bezieht (Yang et al., 2012).

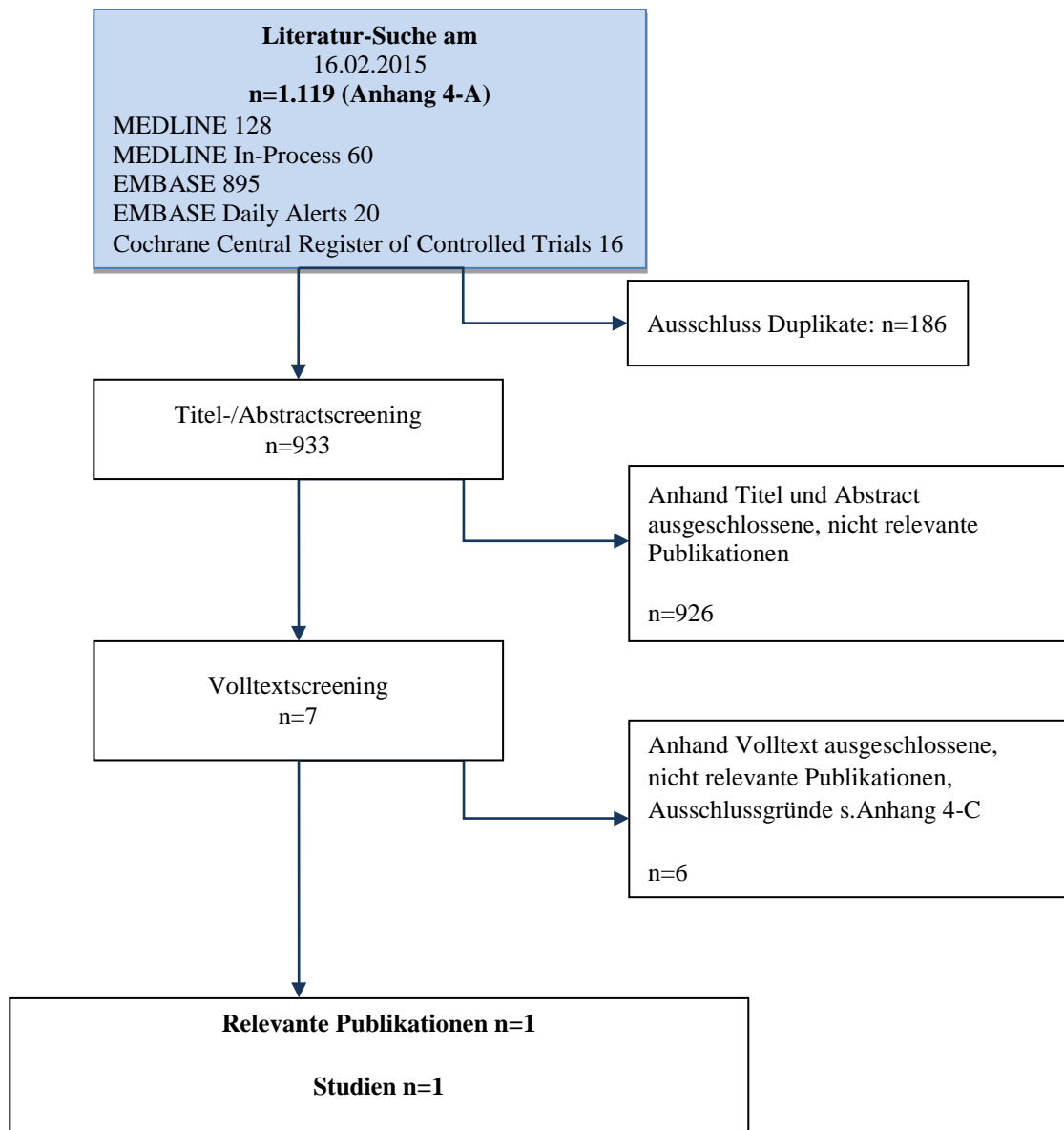


Abbildung 4-14: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib

4.3.2.3.1.3 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 4-157) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[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 4-159: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LUX- Lung 2	ClinicalTrials.gov (NCT00525148) (ClinicalTrials.gov, 2014) WHO-ICTRP (NCT00525148)(World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2014b)	Ja	Nein	Laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-159 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern wurde anhand der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie am 17. Februar 2015 durchgeführt. Die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde entsprechend der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik durchgeführt und analog zu Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

In der Studienregistersuche nach weiteren Untersuchungen mit Afatinib im Anwendungsgebiet der mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten (Zweit- und Folgelinien) wurde die LUX-Lung 2 Studie als für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. 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 (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-160: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^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, 2014; World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform, 2014b)	Ja (Yang et al., 2012)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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.

4.3.2.3.2.1 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-E zu hinterlegen.

Die Charakteristika der LUX-Lung 2 Studie bezüglich Studiendesign, Intervention und Studiendauer werden in Tabelle 4-161 beschrieben. In Tabelle 4-162 werden daran anschließend die Charakteristika der in die LUX-Lung 2 Studie eingeschlossenen Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien) präsentiert.

Tabelle 4-161: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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- naive 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>						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die LUX-Lung 2 ist eine Phase-II-Studie, die binational, oligozentrisch sowie aufgrund ihres explorativen Charakters einarmig und offen angelegt ist (siehe Tabelle 4-161). 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 Tumorerläsion, eine Lebenserwartung von mindestens drei 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 zwei Wochen vor Studienbeginn oder aktive Metastasen im Gehirn führten ebenfalls zu keinem Einschluss. Alle weiteren Ausschlusskriterien sind im Anhang 4-E aufgelistet.

Die binationale, oligozentrische LUX-Lung 2 Studie wurde an sieben 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, da diese eine Chemotherapie-Vorbehandlung erhalten haben und somit Evidenz für Fragestellung 2 liefern. 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 4-162: 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)

	Afatinib 40 mg (N=7) ^a	Afatinib 50 mg (N=61)
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.
 Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl Patienten je Startdosis; n: Anzahl Patienten in Subgruppe; PS: Performance Status; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Die Tabelle 4-162 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 mehrheitlich 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. Der größte Teil 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.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 erläutert, ist im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels der Mutationsstatus des EGFR für die Wirksamkeit von Afatinib entscheidend (Mitsudomi et al., 2005; Okamoto et al., 2010). Daher werden die Ergebnisse der LUX-Lung 2 Studie als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. 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-F.

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-F verzichtet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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.

Die folgende Tabelle 4-163 gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte der LUX-Lung 2 Studie. Im Folgenden werden 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, sodass die Ergebnisse mit einer großen Unsicherheit verbunden sind.

Tabelle 4-163: 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 [Zweit- und Folgelinien]) 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.

4.3.2.3.3.1 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 4-164 für die LUX-Lung 2 Studie aufgeführt.

Tabelle 4-164: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

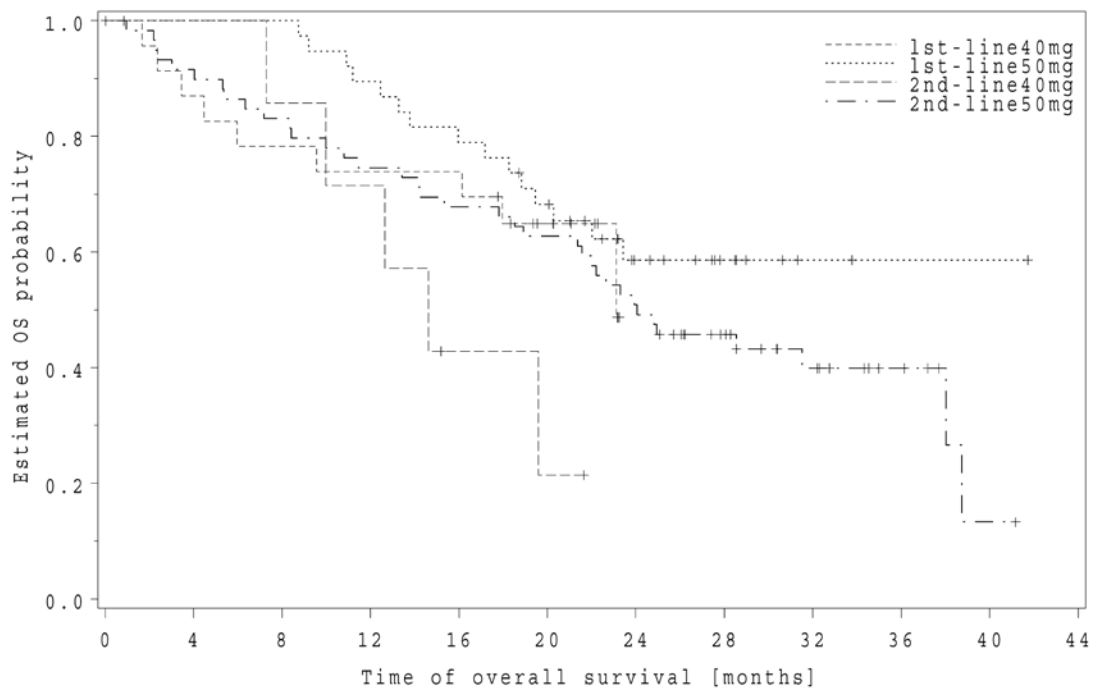
Studie	Operationalisierung
LUX-Lung 2	Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache) oder bis zur letzten Untersuchung (Zensierung)

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. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse für das mediane Überleben von Zweitlinienpatienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen sind in Abbildung 4-15 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 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen

Die Abbildung 4-15 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 4-165 aufgeführt.

Tabelle 4-165: 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 4-16 für die LUX-Lung 2 Studie grafisch dargestellt.

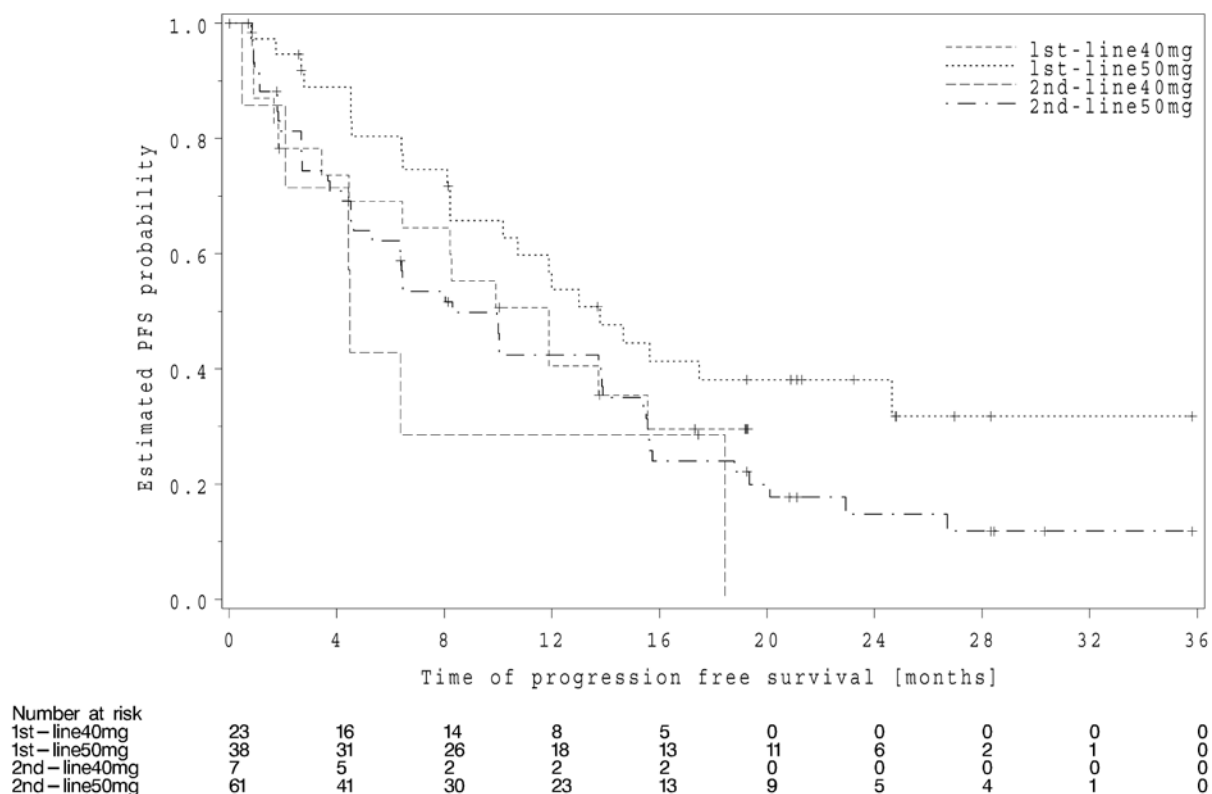


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für progressionsfreies Überleben in der LUX-Lung 2 Studie – weitere Untersuchungen

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 4-16). 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 4-166 beschrieben.

Tabelle 4-166: 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 4-167 dargestellt.

Tabelle 4-167: 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); ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate).

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, sodass 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 4-168 für die LUX-Lung 2 Studie aufgeführt.

Tabelle 4-168: 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 4-169 präsentiert.

Tabelle 4-169: 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)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes 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 4-169). 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 4-170), zum PFS (Tabelle 4-171), zum ORR und bestätigtem ORR (Tabelle 4-172) sowie zu den UE (Tabelle 4-173 und Tabelle 4-174) tabellarisch dargestellt und diskutiert.

Tabelle 4-170: 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 (Del 19+L858R) 106 48 (45,3)		Selten 23 17 (73,9)		Selten vs. Häufig 2,64 [1,50; 4,66] 0,0005	
EGFR-Mutation OS	Del 19 52 21 (40,4)		L858R 54 27 (50,0)		L858R vs. Del 19 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	

Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl dergestorbener Patienten; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

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 (Del 19 + 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 Del 19 und L858R zeigten sich keine Unterschiede im OS.

Tabelle 4-171: 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 (Del 19+L858R) 106 71 (67,0)		Selten 23 20 (87,0)		Selten vs. Häufig 2,58 [1,56; 4,26] 0,0001	
EGFR-Mutation PFS	Del 19 52 33 (63,5)		L858R 54 38 (70,4)		L858R vs. Del 19 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	

Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl der gestorbenen Patienten; PFS: Partial Response (partiellles Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

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 4-172: 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 (Del 19+L858R)		Selten		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	Del 19		L858R		L858R vs. Del 19
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]

Del 19: Deletion im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; 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; ORR: Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)

Bei der Subgruppenbetrachtung des ORR bzw. dem bestätigten ORR ergaben sich nach Alter, Geschlecht, ECOG-PS, EGFR-Mutation (L858R vs. Del 19) 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 4-173 dargestellt. Die Subgruppenergebnisse nach Geschlecht werden in Tabelle 4-174 präsentiert.

Tabelle 4-173: 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; UE: Unerwünschtes 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 4-174: 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; UE: Unerwünschtes 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.

LUX-Lung 2

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 zeigen somit, dass auch Zweitlinienpatienten auf Afatinib ansprechen und es ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit von Afatinib, die in der Erstlinie beobachtet wurde, auch auf die Zweitlinie übertragbar ist.

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 bei einer Startdosierung von 50 mg (42,4% bzw. 72,7%). Therapieabbrüche aufgrund eines UE werden bei einer Dosierung von 40 mg für 19,4% der Patienten berichtet. Diarrhö (94,6%), Hautausschlag (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 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 bei Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 0-1:

- ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin** in der Subgruppe der Patienten mit **Del 19-EGFR-Mutation**.
- ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin** in der Subgruppe der Patienten mit **L858R-EGFR-Mutation**.
- ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin** in der Subgruppe der Patienten mit **seltenen EGFR-Mutationen**.

Die Behandlung mit Afatinib stellt eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten ohne Vorbehandlung dar und weist ein überzeugendes Nutzen-Risiko-Verhältnis auf.

Insbesondere für die Verlängerung des PFS und die Symptomkontrolle, die aus Patientensicht wichtige Entscheidungskriterien bei der Therapiewahl sind, konnte der Zusatznutzen von Afatinib gezeigt werden. Auch die Lebensqualität verbesserte sich durch die Behandlung mit Afatinib. Bei Patienten mit der häufigsten aktivierenden EGFR-Mutation, Del 19, konnte zusätzlich ein klinisch hoch relevanter Überlebensvorteil von über einem Jahr nachgewiesen werden.

In beiden Studien zeigte sich ein Vorteil von Afatinib bei vielen besonderen Nebenwirkungen (z. B. Appetitverlust, Haarausfall, Leukopenie, Neuropathie, Übelkeit und Erbrechen) sowie bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 . Zudem sind klassenspezifische Nebenwirkungen, die unter Afatinib-Behandlung auftreten, gut behandelbar, 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.

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 den ZVT Cisplatin+Pemetrexed und Cisplatin+Gemcitabin.**

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. Darüber hinaus gehen auch die AIO und die DGHO basierend auf Erfahrungen mit den reversiblen TKI davon aus, dass Afatinib auch für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand geeignet ist. 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. Des Weiteren bestätigen die Ergebnisse der LUX-Lung 1 Studie, in der ein Vergleich zwischen Afatinib und BSC gegenüber BSC+Placebo bei Patienten mit TKI und Chemotherapie-Vorbehandlung stattfand, dass die Effekte der patientenrelevanten Endpunkte PFS und OS nicht durch die Unterschiede im ECOG-PS beeinflusst waren. BI sieht daher einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Erlotinib oder Gefitinib** in dieser Patientenpopulation.

Fragestellung 3: Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zwei- und Folgelinien)

Infolge des Fehlens geeigneter Studien war kein direkter oder indirekter Vergleich mit den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien 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, *in-vitro*- und *in-vivo*-Daten sowie der Annahme einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zweitlinie auf die Folgelinien, sieht BI für Afatinib bei **Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Erlotinib oder 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 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. intravenös 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, sodass 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, sodass 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. Die Wahrscheinlichkeit der Darstellung von falsch-positiven Ergebnissen kann somit verringert und die Aussagesicherheit der Ergebnisse erhöht werden. Darüber hinaus muss bei der Interpretation der Subgruppenanalysen auch die biologische Plausibilität berücksichtigt werden.

Für die Population der **Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien) (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. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. 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, sodass das Tumorstadium gestoppt und die Apoptose induziert werden kann.

Dieser 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 (MNG 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 drei 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 Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

BI formuliert und adressiert im vorliegenden Dossier innerhalb der aufgeführten Fragestellungen diejenigen Anwendungssituationen, für die Interventionsstudien zu Afatinib vorliegen (Fragestellung 1 und 3) und diskutiert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Anwendungssituationen, für die keine Interventionsstudien vorliegen (Fragestellung 2).

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.

Im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels ist der Mutationsstatus des EGFR für die Wirksamkeit von Afatinib entscheidend (Mitsudomi et al., 2005; Okamoto et al., 2010), und weniger demografische Kriterien. Daher werden die Ergebnisse der zur

Nutzenbewertung herangezogenen Studien LUX-Lung 3, LUX-Lung 6 und LUX-Lung 2 als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

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.

Die folgenden tumorbedingten Symptome werden in diesem Abschnitt unter Symptome dargestellt und als besondere Nebenwirkungen zusätzlich betrachtet, um den Zusatznutzen auf Basis beider Erhebungsformen bewerten zu können:

- Dyspnoe
- Husten
- Fatigue

Als weitere tumorbedingte Symptome des NSCLC können Schmerzen, Bluthusten und Schlaflosigkeit angesehen werden.

Umgekehrt werden die folgenden therapieassoziierten Nebenwirkungen in diesem Abschnitt unter besondere Nebenwirkungen dargestellt und die entsprechenden Ergebnisse aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 zusätzlich betrachtet:

- Appetitverlust
- Diarrhö
- Haarausfall
- Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Stomatitis
- (periphere) Neuropathie
- Übelkeit und Erbrechen
- Verstopfung

Als weitere therapieassoziierte Nebenwirkungen des NSCLC können Anämie, Hautausschlag [Rash]/Akne, Leukopenie, Nagelveränderungen, Nasenbluten, Niereninsuffizienz, Thrombozytopenie und trockene Haut angesehen werden.

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 Schwelle ist auch für den QLQ-LC13 Score anerkannt (Institut für

Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013) und wurde für alle Analysen verwendet.

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 (Bundesministerium der Justiz, 2010).

Im Folgenden werden die Ergebnisse und der Zusatznutzen je Endpunkt ausführlich beschrieben. Eine tabellarische Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.1 (Tabelle 4-2).

Gesamtüberleben

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	<p>Gesamtüberleben</p> <p><i>Gesamtpopulation [4.3.1.3.1.1]</i></p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,88 [0,66; 1,17]; p=0,3850</p> <p><u>Medianes OS</u> 28,2 Monate (Afatinib) vs. 28,2 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><i>Subgruppe der Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation [4.3.1.3.2.1]</i></p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,54 [0,36; 0,79]; p=0,0015</p> <p><u>Medianes OS</u> 33,3 Monate (Afatinib) vs. 21,1 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><i>Subgruppe der Patienten mit L858R-EGFR-Mutation [4.3.1.3.2.1]</i></p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 1,30 [0,80; 2,11]; p=0,2919</p> <p><u>Medianes OS</u> 27,6 Monate (Afatinib) vs. 40,3 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><i>Subgruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen [4.3.1.3.2.1]</i></p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 2,42 [0,96; 6,11]; p=0,0539</p> <p><u>Medianes OS</u> 15,4 Monate (Afatinib) vs. 40,8 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p>
----------------------------------	--

LUX-Lung 6	<p><i>Gesamtpopulation [4.3.1.3.1.1]</i></p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,93 [0,72; 1,22]; p=0,6137</p> <p><u>Medianes OS</u> 23,1 Monate (Afatinib) vs. 23,5 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><i>Subgruppe der Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation [4.3.1.3.2.1]</i></p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,64 [0,44; 0,94]; p=0,0229</p> <p><u>Medianes OS</u> 31,4 Monate (Afatinib) vs. 18,4 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><i>Subgruppe der Patienten mit L858R-EGFR-Mutation [4.3.1.3.2.1]</i></p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 1,22 [0,81; 1,83]; p=0,3432</p> <p><u>Medianes OS</u> 19,6 Monate (Afatinib) vs. 24,3 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><i>Subgruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen [4.3.1.3.2.1]</i></p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 1,48 [0,64; 3,43]; p=0,3537</p> <p><u>Medianes OS</u> 17,8 Monate (Afatinib) vs. 29,3 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Ein Unterschied im OS ist für noch nicht vorbehandelte NSCLC-Patienten vor allem aufgrund des Einsatzes von Folgetherapien, 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 ggf. cross-over verzerrt. Als Folge ist ein Therapieeffekt für das OS schwer nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). • In der LUX-Lung 3 Studie war der Anteil der Folgetherapien nicht ausgewogen (siehe Tabelle 4-28). Dadurch wird der Effekt von Afatinib auf das OS verglichen mit Cisplatin+Pemetrexed unterschätzt. • In der LUX-Lung 3 Studie wurden in der L858R-Gruppe sowie in der Gruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen Baseline-Ungleichgewichte bezüglich prognostisch ungünstiger Faktoren zwischen den Behandlungsarmen bei Studienbeginn beobachtet. So zeigten sich in beiden Subgruppen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Baseline-Tumorlast und dem Vorhandensein von Hirn-, Leber- und Knochenmetastasen zum Nachteil von Afatinib. Diese Ungleichgewichte könnten das Ergebnis in diesen Subgruppen negativ für Afatinib beeinflusst haben. • Bei den Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen handelt es sich um eine kleine heterogene Subgruppe, bei der das Tumorsprechen und die Zeit bis zum Therapieversagen sehr stark je nach Mutationstyp variieren können.

Bewertung des Zusatznutzens	<p>Gesamtpopulation</p> <p>Ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed sowie Cisplatin+Gemcitabin für den Endpunkt OS ist in der Gesamtpopulation nicht belegt.</p> <p>Subgruppe der Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation</p> <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt OS gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib in der Subgruppe der Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation aufgrund einer bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Cisplatin+Pemetrexed. • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib in der Subgruppe der Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation aufgrund einer bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Cisplatin+Gemcitabin <p>Angesichts zweier RCT mit gleichgerichteten signifikanten Effekten bei zwei unterschiedlichen ZVT ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2009b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2010a).</p> <p>Subgruppe der Patienten mit L858R-EGFR-Mutation</p> <p>Ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed sowie Cisplatin+Gemcitabin für den Endpunkt OS ist nicht belegt.</p> <p>Subgruppe der Patienten mit seltenen EGFR-Mutationen</p> <p>Ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed sowie Cisplatin+Gemcitabin für den Endpunkt OS ist nicht belegt.</p>
Eine HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Progressionsfreies Überleben

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	<p>Progressionsfreies Überleben [4.3.1.3.1.2]</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,78]; p=0,0004</p> <p><u>Medianes PFS</u> 11,1 Monate (Afatinib) vs. 6,9 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p>
LUX-Lung 6	<p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,28 [0,20; 0,39]; p<0,0001</p> <p><u>Medianes PFS</u> 11,0 Monate (Afatinib) vs. 5,6 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p>

Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • 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). • Die FDA empfiehlt die Verwendung des PFS neben dem Gesamtüberleben bei Studien zum NSCLC als Standard zur Beschreibung des klinischen Nutzens (Food and Drug Administration, 2011). • Das PFS stellt beim NSCLC einen Morbiditätseindpunkt 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 (de Marinis et al., 2008; Mok et al., 2009; Thongprasert et al., 2011). • Bridges et al. zeigen in einer Patientenpräferenzstudie mit NSCLC-Patienten mittels einer wahlbasierten Conjointanalyse, dass aus Patientensicht eine Verlängerung des PFS als direkter Vorteil wahrgenommen wird (Bridges et al., 2012)*. • In einem Discrete Choice Experiment mit 211 NSCLC-Patienten in Deutschland machten Mühlbacher et al. die Beobachtung, dass bei der Betrachtung von sieben Attributen aus Patientensicht die Zeit ohne Tumorprogression sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie sind (Mühlbacher und Bethge, 2014)*.
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt PFS gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed aufgrund einer erheblich verlängerten Zeit ohne Tumorprogression/Tod. • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin aufgrund einer erheblich verlängerten Zeit ohne Tumorprogression/Tod. <p>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.</p>
<p>* Die Studien von Bridges et al. und Mühlbacher und Bethge widerlegten die Nullhypothese, dass die unerwünschten Effekte eine vergleichbare Relevanz wie tumorassoziierte Symptome oder PFS haben. Obwohl die Forschungsfrage in beiden Studien OS nicht berücksichtigte, ist von einer Umkehr der Ränge nicht auszugehen.</p> <p>Eine HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p>	

Symptomatik

Im folgenden Abschnitt wird der Zusatznutzen für alle Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und 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 4.2 ein adäquates Vorgehen zur Interpretation von Skalen dar (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015).

Nachfolgend wird nur auf Symptome mit signifikanten Ergebnissen eingegangen. Zunächst werden die Symptome betrachtet, die gemäß Abschnitt 4.2.5.2 als schwerwiegende Symptome klassifiziert wurden: Dyspnoe, Schmerzen, Husten, Bluthusten und Fatigue. Für das schwerwiegende Symptom Bluthusten liegen keine signifikanten Unterschiede vor. Anschließend wird das weitere Symptom Schlaflosigkeit 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 kommt daher besondere Bedeutung zu (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015a). Die tumorbedingten Symptome Husten, Bluthusten, Dyspnoe und Schmerz treten bei Patienten mit NSCLC häufig auf (Goekenjan et al., 2010) und verschlimmern sich im Verlauf der Erkrankung (Lutz et al., 2001; Currow et al., 2010). Insbesondere die Schmerzen haben einen signifikant negativen Einfluss auf die von NSCLC-Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Iyer et al., 2013) und werden von Lungenkrebs-Patienten häufig als schwerwiegend wahrgenommen (Krech et al., 1992). 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.

<p>Ergebnisse aus LUX-Lung 3</p>	<p>Dyspnoe [4.3.1.3.1.4]</p> <p>Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,49 [1,07; 2,08], OR [95%-KI]: 1,86 [1,13; 3,05], RD [95%-KI]: 0,14 [0,03; 0,25]</p> <p><u>Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0138)</p> <p>Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,68 [1,16; 2,43], OR [95%-KI]: 2,15 [1,28; 3,61], RD [95%-KI]: 0,17 [0,06; 0,27]</p> <p><u>Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0034)</p> <p>Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,48 [0,33; 0,68]</p> <p><u>Median</u> n. b. (Afatinib) vs. 5,2 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><u>Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p<0,0001)</p> <p>Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,68 [0,50; 0,93]</p> <p><u>Median</u> 10,3 Monate (Afatinib) vs. 2,9 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><u>Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0145)</p> <p>Dyspnoe – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,20 [0,10; 0,42]</p> <p><u>Dyspnoe – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p>
---	--

<p>LUX-Lung 6</p>	<p>Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,43 [1,05; 1,94], OR [95%-KI]: 1,82 [1,12; 2,97], RD [95%-KI]: 0,14 [0,03; 0,26]</p> <p><u>Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0158)</p> <p>Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 2,35 [1,50; 3,67], OR [95%-KI]: 3,32 [1,87; 5,89], RD [95%-KI]: 0,24 [0,14; 0,34]</p> <p><u>Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p> <p>Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,43 [0,30; 0,62]</p> <p><u>Median</u> 18,6 Monate (Afatinib) vs. 5,3 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p> <p>Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,54 [0,40; 0,73]</p> <p><u>Median</u> 7,7 Monate (Afatinib) vs. 1,7 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Dyspnoe (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p>
<p>Erläuterungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die Dyspnoe wirkt sich negativ auf die Lebensqualität von Patienten mit Lungenkarzinom aus, besonders in den physischen und psychischen Domänen (McCannon und Temel, 2012). • NSCLC-Patienten stuften in einer Patientenpräferenzstudie die Dyspnoe (43%) nach Übelkeit und Erbrechen (63%), Schmerz (56%) und emotionaler Funktion (48%) als viertwichtigste Nebenwirkung ein, die 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%).

	<ul style="list-style-type: none"> • Die Conjointanalyse von Bridges et al. zeigte, dass NSCLC-Patienten eine Verlängerung des PFS zusammen mit einer Verbesserung der Schwere von Symptomen (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) am wichtigsten ist (Bridges et al., 2012). • Aus Sicht von NSCLC-Patienten im Stadium IV (UICC 7. Auflage) stellten die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen (Dyspnoe, Husten, Schmerz) die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie dar (Mühlbacher und Bethge, 2014).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Dyspnoe gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed bezüglich der Dyspnoe aufgrund einer Abschwächung bzw. spürbaren Linderung eines schwerwiegenden Symptoms. • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der Dyspnoe aufgrund einer langfristigen Freiheit von einem schwerwiegenden Symptom. <p>Angesichts zweier RCT mit gleichgerichteten signifikanten Effekten bei zwei unterschiedlichen ZVT ist die Aussagesicherheit als Beleg zu werten.</p>
Ein RR/OR >1, eine HR <1, eine RD >0 bzw. ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	<p>Schmerzen [4.3.1.3.1.4]</p> <p>Schmerzen (Arm/Schulter), (EORTC QLQ-LC13) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,70 [1,08; 2,69], OR [95%-KI]: 2,01 [1,13; 3,57], RD [95%-KI]: 0,13 [0,03; 0,22]</p> <p><u>Schmerzen (Arm/Schulter) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0158)</p> <p>Schmerzen (Brust), (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,65 [0,44; 0,94]</p> <p><u>Median</u> n. b. (Afatinib) vs. 8,3 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><u>Schmerzen (Brust) – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0226)</p>
----------------------------------	---

LUX-Lung 6	<p>Schmerzen (Arm/Schulter), (EORTC QLQ-LC13) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,49 [1,05; 2,12], OR [95%-KI]: 1,84 [1,10; 3,06], RD [95%-KI]: 0,14 [0,03; 0,24]</p> <p><u>Schmerzen (Arm/Schulter) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0187)</p> <p>Schmerzen (Brust), (EORTC QLQ-LC13) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,56 [1,11; 2,21], OR [95%-KI]: 2,00 [1,20; 3,34], RD [95%-KI]: 0,16 [0,05; 0,27]</p> <p><u>Schmerzen (Brust) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0070)</p> <p>Schmerzen (andere), (EORTC QLQ-LC13) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,51 [1,00; 2,27], OR [95%-KI]: 1,79 [1,03; 3,11], RD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]</p> <p><u>Schmerzen (andere) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0379)</p> <p>Schmerzen (allgemein), (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,96]</p> <p><u>Median</u> 6,4 Monate (Afatinib) vs. 3,4 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Schmerzen (allgemein) – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0265)</p> <p>Schmerzen (Arm/Schulter), (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,79]</p> <p><u>Median</u> 15,2 Monate (Afatinib) vs. 4,4 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Schmerzen (Arm/Schulter) – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0011)</p>
-------------------	---

	<p>Schmerzen (Brust), (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,52 [0,35; 0,75]</p> <p><u>Median</u> 20,7 Monate (Afatinib) vs. 5,3 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Schmerzen (Brust) – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0005)</p>
<p>Erläuterungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen haben einen signifikanten negativen Einfluss auf die von NSCLC-Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Iyer et al., 2013) und werden von Lungenkrebs-Patienten häufig als schwerwiegend wahrgenommen (Krech et al., 1992). • NSCLC-Patienten stuften in einer Patientenpräferenzstudie Schmerz (56%) nach Übelkeit und Erbrechen (63%) als zweitwichtigste Nebenwirkung ein, die es zu vermeiden gilt (Osoba et al., 2006). • Die Conjointanalyse von Bridges et al. zeigte, dass NSCLC-Patienten eine Verlängerung des PFS zusammen mit einer Verbesserung der Schwere von Symptomen (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) am wichtigsten ist (Bridges et al., 2012). • Aus Sicht von NSCLC-Patienten im Stadium IV (UICC 7. Auflage) stellten die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen (Dyspnoe, Husten, Schmerz) die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie dar (Mühlbacher und Bethge, 2014).
<p>Bewertung des Zusatznutzens</p>	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Schmerzen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed bezüglich der Schmerzen aufgrund einer Abschwächung bzw. spürbaren Linderung eines schwerwiegenden Symptoms. • ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der Schmerzen aufgrund einer langfristigen Freiheit von einem schwerwiegenden Symptom. <p>Da die Ergebnisse nicht immer konsistent für beide Studien sind, werden diese in ihrer Aussagesicherheit als Hinweis gewertet.</p>
<p>Ein RR/OR >1, eine HR <1 bzw. eine RD >0 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p>	

<p>Ergebnisse aus LUX-Lung 3</p>	<p>Husten [4.3.1.3.1.4]</p> <p>Husten, (EORTC QLQ-LC13) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,53 [1,16; 2,03], OR [95%-KI]: 2,20 [1,36; 3,55], RD [95%-KI]: 0,19 [0,08; 0,31]</p> <p><u>Husten – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0011)</p> <p>Husten, (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,60 [0,41; 0,87]</p> <p><u>Median</u> n. b. (Afatinib) vs. 8,0 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><u>Husten – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0072)</p> <p>Husten – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,27 [0,16; 0,46]</p> <p><u>Husten – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p>
<p>LUX-Lung 6</p>	<p>Husten, (EORTC QLQ-LC13) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,56 [1,22; 1,99], OR [95%-KI]: 2,65 [1,64; 4,28], RD [95%-KI]: 0,24 [0,12; 0,35]</p> <p><u>Husten – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p> <p>Husten, (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,45 [0,30; 0,69]</p> <p><u>Median</u> n. b. (Afatinib) vs. 10,3 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Husten – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0001)</p>
<p>Erläuterungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> Husten ist insgesamt das am häufigsten beobachtete tumorbedingte Symptom beim Lungenkarzinom (Goeckenjan et al., 2010) und tritt zudem im Verlauf der Erkrankung immer öfter auf (Lutz et al., 2001).

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 Conjointanalyse von Bridges et al. zeigte, dass NSCLC-Patienten eine Verlängerung des PFS zusammen mit einer Verbesserung der Schwere von Symptomen (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) am wichtigsten ist (Bridges et al., 2012). • Aus Sicht von NSCLC-Patienten im Stadium IV (UICC 7. Auflage) stellten die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen (Dyspnoe, Husten, Schmerz) die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie dar (Mühlbacher und Bethge, 2014).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Husten gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bezüglich des Hustens aufgrund einer langfristigen Freiheit von einem schwerwiegenden Symptom. • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin bezüglich des Hustens aufgrund einer Abschwächung bzw. spürbaren Linderung eines schwerwiegenden Symptoms. <p>Die Nutzensaussagen sind aufgrund der konsistenten Ergebnisse aus zwei RCT in ihrer Aussagesicherheit als Beleg zu werten.</p>
Ein RR/OR >1, eine HR <1, eine RD >0 bzw. ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	<p>Fatigue [4.3.1.3.1.4]</p> <p>Fatigue, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,69 [0,52; 0,92]</p> <p><u>Median</u> 3,0 Monate (Afatinib) vs. 1,7 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><u>Fatigue – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0094)</p> <p>Fatigue – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,13 [0,09; 0,18]</p> <p><u>Fatigue – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p>
----------------------------------	---

LUX-Lung 6	<p>Fatigue, (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 2,04 [1,33; 3,11], OR [95%-KI]: 2,74 [1,57; 4,78], RD [95%-KI]: 0,21 [0,11; 0,31]</p> <p><u>Fatigue – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0003)</p> <p>Fatigue, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,53 [0,40; 0,71]</p> <p><u>Median</u> 5,6 Monate (Afatinib) vs. 1,4 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Fatigue – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p> <p>Fatigue – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,10 [0,06; 0,15]</p> <p><u>Fatigue – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • 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).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Fatigue gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bezüglich der Fatigue aufgrund einer Abschwächung bzw. spürbaren Linderung eines schwerwiegenden Symptoms. • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der Fatigue aufgrund einer langfristigen Freiheit von einem schwerwiegenden Symptom. <p>Die Nutzenaussagen sind aufgrund der überwiegend konsistenten Ergebnisse aus zwei RCT in ihrer Aussagesicherheit als Beleg zu werten.</p>
<p>Ein RR/OR >1, eine HR <1, eine RD >0 bzw. eine IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p>	

Weitere Symptome

Ergebnisse aus LUX-Lung 6	Schlaflosigkeit [4.3.1.3.1.4] Schlaflosigkeit, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung <u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,46 [0,32; 0,66] <u>Median</u> 19,2 Monate (Afininib) vs. 5,2 Monate (Cisplatin+Gemcitabin) <u>Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afininib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> Schlaflosigkeit tritt sehr häufig unter einer intravenösen Chemotherapie mit Gemcitabin auf (Hexal AG, 2012).
Bewertung des Zusatznutzens	Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Schlaflosigkeit gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010): <ul style="list-style-type: none"> ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afininib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der Schlaflosigkeit aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung dieses Symptoms. Diese Ergebnisse traten in einer Studie auf und sind damit als Hinweis einzustufen.
Eine HR <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afininib-Therapie an.	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	Fragebogen EORTC QLQ-C30 [4.3.1.3.1.5] Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) – Responderanalyse <u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 2,17 [1,21; 3,88], OR [95%-KI]: 2,54 [1,29; 5,00], RD [95%-KI]: 0,13 [0,05; 0,21] <u>Körperliche Funktion – Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afininib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0055) Körperliche Funktion, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung <u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,98] <u>Median</u> 5,6 Monate (Afininib) vs. 2,8 Monate (Cisplatin+Pemetrexed) <u>Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afininib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0353)
----------------------------------	--

LUX-Lung 6	<p>Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30) – Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,87 [1,20; 2,90], OR [95%-KI]: 2,33 [1,32; 4,12], RD [95%-KI]: 0,16 [0,06; 0,26]</p> <p><u>Globaler Gesundheitsstatus – Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0030)</p> <p>Globaler Gesundheitsstatus, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,56 [0,41; 0,76]</p> <p><u>Median</u> 8,8 Monate (Afatinib) vs. 2,8 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0002)</p> <p>Emotionale Funktion, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,54 [0,38; 0,77]</p> <p><u>Median</u> 13,8 Monate (Afatinib) vs. 3,9 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Emotionale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0005)</p> <p>Kognitive Funktion, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,70 [0,51; 0,96]</p> <p><u>Median</u> 6,3 Monate (Afatinib) vs. 2,9 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Kognitive Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0269)</p> <p>Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) – Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,78 [1,08; 2,92], OR [95%-KI]: 2,09 [1,14; 3,83], RD [95%-KI]: 0,12 [0,03; 0,22]</p> <p><u>Körperliche Funktion – Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0162)</p>
-------------------	---

	<p>Körperliche Funktion, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,37 [0,26; 0,51]</p> <p><u>Median</u> 14,5 Monate (Afatinib) vs. 2,2 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Körperliche Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p> <p>Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,63 [1,04; 2,56], OR [95%-KI]: 1,91 [1,08; 3,39], RD [95%-KI]: 0,12 [0,02; 0,22]</p> <p><u>Körperliche Funktion – Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0251)</p> <p>Rollenfunktion, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,65 [0,47; 0,89]</p> <p><u>Median</u> 6,3 Monate (Afatinib) vs. 2,2 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Rollenfunktion – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0062)</p> <p>Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) – Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 1,93 [1,20; 3,09], OR [95%-KI]: 2,37 [1,32; 4,28], RD [95%-KI]: 0,16 [0,06; 0,25]</p> <p><u>Soziale Funktion – Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0035)</p> <p>Soziale Funktion, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]:0,53 [0,40; 0,71]</p> <p><u>Median</u> 5,8 Monate (Afatinib) vs. 2,0 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Soziale Funktion – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p>
--	---

Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Dem Erhalt der Lebensqualität durch die Kontrolle von Symptomen kommt eine besondere Bedeutung zu (McCannon und Temel, 2012). • Zum Nachweis der therapeutischen Verbesserung sind nach Verfo und AM-NutzenV vorrangig klinische Studien zu berücksichtigen, die unter anderem insbesondere Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt darstellen (Bundesministerium der Justiz, 2010; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). • Bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs stellen die krankheitsspezifischen Symptome eine große Belastung dar, was sich wiederum negativ auf die Funktionalität und die Lebensqualität der Tumorerkrankten auswirken kann (McCannon und Temel, 2012).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin bezüglich des globalen Gesundheitsstatus aufgrund einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität. <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt emotionale Funktion gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der emotionalen Funktion aufgrund einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität. <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt kognitive Funktion gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der kognitiven Funktion aufgrund einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt körperliche Funktion gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed bezüglich der körperlichen Funktion aufgrund einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität. • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der körperlichen Funktion aufgrund einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität. <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Rollenfunktion gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der Rollenfunktion aufgrund einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt soziale Funktion gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der sozialen Funktion aufgrund einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität.

	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.
Ein RR/OR >1, eine HR <1 bzw. eine RD >0 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Ergebnisse aus LUX-Lung 6	<p>Fragebogen EQ-5D [4.3.1.3.1.5]</p> <p>EQ-5D, UK Utility</p> <p><u>Effektschätzer</u> Mittelwertdifferenz [95%-KI]: 0,065 [0,035; 0,095]</p> <p><u>EQ-5D, UK Utility</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p> <p>EQ-VAS</p> <p><u>Effektschätzer</u> Mittelwertdifferenz [95%-KI]: 6,4 [4,6; 8,1]</p> <p><u>EQ-VAS</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Dem Erhalt der Lebensqualität durch die Kontrolle von Symptomen kommt eine besondere Bedeutung zu (McCannon und Temel, 2012). • Zum Nachweis der therapeutischen Verbesserung sind nach Verfo und AM-NutzenV vorrangig klinische Studien zu berücksichtigen, die unter anderem insbesondere Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt darstellen (Bundesministerium der Justiz, 2010; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). • Bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs stellen die krankheitsspezifischen Symptome eine große Belastung dar, was sich wiederum negativ auf die Funktionalität und die Lebensqualität der Tumorerkrankten auswirken kann (McCannon und Temel, 2012).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt EQ-5D, UK Utility gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der Verbesserung des EQ-5D, UK Utility aufgrund einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. <p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt EQ-VAS gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin bezüglich der Verbesserung der EQ-VAS aufgrund einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität.

	Aufgrund der Tatsache, dass signifikante Ergebnisse nur in einer Studie auftraten, ist die Ergebnissicherheit als Hinweis einzustufen.
Eine Mittelwertdifferenz >0 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Unerwünschte Ereignisse

Ein Nachweis und eine Beurteilung des Zusatznutzens auf Basis des relativen Risikos sind aufgrund verschieden langer Behandlungs- und Beobachtungsdauern in den Therapie-Armen deutlich zuungunsten 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.

Ergebnisse aus LUX-Lung 6	<p>Gesamtrate UE [4.3.1.3.1.6]</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]:0,54 [0,43; 0,67]</p> <p><u>Gesamtrate UE – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Gesamtrate UE gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin aufgrund einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen. <p>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.</p> <p>Da das Ergebnis in einer Studie auftrat und das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hoch ist, ist die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt einzustufen.</p>
Ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

<p>Ergebnisse aus LUX-Lung 3</p> <p>LUX-Lung 6</p>	<p>SUE [4.3.1.3.1.7]</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]:0,41 [0,26; 0,66]</p> <p><u>SUE – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]:0,40 [0,21; 0,77]</p> <p><u>SUE – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p>
<p>Erläuterungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011).
<p>Bewertung des Zusatznutzens</p>	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUE gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed aufgrund einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin aufgrund einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. <p>Obwohl konsistente Ergebnisse aus zwei RCT vorliegen, wird die Aussagesicherheit auf einen Hinweis herabgestuft, aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten.</p>
<p>Ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p>	

<p>Ergebnisse aus LUX-Lung 3</p> <p>LUX-Lung 6</p>	<p>UE CTCAE-Grad ≥ 3 [4.3.1.3.1.8]</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]:0,37 [0,28; 0,50]</p> <p><u>UE CTCAE-Grad ≥ 3 – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]:0,16 [0,12; 0,22]</p> <p><u>UE CTCAE-Grad ≥ 3 – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p>
--	---

Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt UE CTCAE-Grad ≥ 3 gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed aufgrund einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin aufgrund einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. <p>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.</p>
Ein IDV < 1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Ergebnisse aus LUX-Lung 3 LUX-Lung 6	<p>Therapieabbrüche aufgrund UE [4.3.1.3.1.9]</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]:0,28 [0,16; 0,51]</p> <p><u>Therapieabbrüche aufgrund UE – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]:0,06 [0,03; 0,09]</p> <p><u>Therapieabbrüche aufgrund UE – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und

	Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund UE gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen. • ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin aufgrund einer weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen. <p>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.</p>
Ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	<p>Besondere Nebenwirkungen [4.3.1.3.1.10]</p> <p>Appetitverlust – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,12 [0,08; 0,16]</p> <p><u>Appetitverlust – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p>
LUX-Lung 6	<p>Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 2,25 [1,39; 3,65], OR [95%-KI]: 2,95 [1,62; 5,37], RD [95%-KI]: 0,20 [0,10; 0,29]</p> <p><u>Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0003)</p> <p>Appetitverlust, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,44 [0,32; 0,59]</p> <p><u>Median</u> 9,7 Monate (Afatinib) vs. 1,7 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Appetitverlust – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p>

	<p>Appetitverlust – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,07 [0,05; 0,11]</p> <p><u>Appetitverlust – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). • Appetitverlust gehört zu den sehr häufigen Nebenwirkungen einer intravenösen Chemotherapie (Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2012).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Es ergibt sich für die besonderen Nebenwirkungen gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkung Appetitverlust. • ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkung Appetitverlust. <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Beleg eingestuft, wenn die Effekte in mehreren Operationalisierungen und in beiden Studien bestätigt wurden. Für die Aussagesicherheit der Ergebnisse beim Vergleich gegenüber Cisplatin+Pemetrexed liegt ein Hinweis vor, aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten der IDV-Analysen.</p>
Ein IDV <1, RR/OR >1, eine HR <1 bzw. eine RD >0 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	<p>Besondere Nebenwirkungen [4.3.1.3.1.10]</p> <p>Diarrhö (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 0,34 [0,16; 0,70], OR [95%-KI]: 0,30 [0,13; 0,68], RD [95%-KI]: -0,10 [-0,17; -0,03]</p> <p><u>Diarrhö (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0024)</p>
----------------------------------	---

<p>LUX-Lung 6</p>	<p>Diarrhö, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 7,74 [5,15; 11,63]</p> <p><u>Median</u> 0,8 Monate (Afatinib) vs. 13,7 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><u>Diarrhö – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p<0,0001)</p> <p>Diarrhö – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 19,86 [13,13; 30,04]</p> <p><u>Diarrhö – IDV</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p> <p>Diarrhö, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 5,57 [3,83; 8,11]</p> <p><u>Median</u> 0,8 Monate (Afatinib) vs. 10,6 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Diarrhö – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p> <p>Diarrhö – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 10,71 [6,54; 17,55]</p> <p><u>Diarrhö – IDV</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p>
<p>Erläuterungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). • Diarrhö gehört zu den häufigsten Nebenwirkungen einer TKI-Behandlung (Hexal AG, 2012; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h; Roche Registration Limited, 2013).
<p>Bewertung des Zusatznutzens</p>	<p>Es ergibt sich gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Beleg für einen Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed für die Nebenwirkung Diarrhö.

	<ul style="list-style-type: none"> • ein Beleg für einen Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin für die Nebenwirkung Diarrhö. <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Beleg eingestuft, wenn die Effekte in mehreren Operationalisierungen und in beiden Studien bestätigt wurden.</p>
Ein RR/OR >1, eine HR <1, eine RD >0 bzw. ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	<p>Besondere Nebenwirkungen [4.3.1.3.1.10]</p> <p>Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,61 [0,46; 0,81]</p> <p><u>Median</u> 3,5 Monate (Afatinib) vs. 1,7 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><u>Haarausfall – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0005)</p> <p>Haarausfall – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,21 [0,12; 0,38]</p> <p><u>Haarausfall – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p>
LUX-Lung 6	<p>Haarausfall (EORTC QLQ- LC13) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 4,85 [1,52; 15,43], OR [95%-KI]: 5,50 [1,65; 18,38], RD [95%-KI]: 0,12 [0,06; 0,17]</p> <p><u>Haarausfall (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0021)</p> <p>Haarausfall (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,27 [0,20; 0,37]</p> <p><u>Median</u> 5,5 Monate (Afatinib) vs. 1,0 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Haarausfall – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p>

	<p>Haarausfall – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,07 [0,03; 0,19]</p> <p><u>Haarausfall – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). • Haarausfall gehört zu den (sehr) häufigen Nebenwirkungen einer intravenösen Chemotherapie (Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2012).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Es ergibt sich gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkung Haarausfall. • ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkung Haarausfall. <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Beleg eingestuft, wenn die Effekte in mehreren Operationalisierungen und in beiden Studien bestätigt wurden.</p>
<p>Ein RR/OR >1, eine HR <1, eine RD >0 bzw. ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p>	

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	<p>Besondere Nebenwirkungen [4.3.1.3.1.10]</p> <p>Mundschmerzen, (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 2,47 [1,86; 3,28]</p> <p><u>Median</u> 0,8 Monate (Afatinib) vs. 2,9 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><u>Mundschmerzen – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p<0,0001)</p>
----------------------------------	--

	<p>Schluckbeschwerden (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 1,85 [1,31; 2,61]</p> <p><u>Median</u> 2,8 Monate (Afatinib) vs. 10,4 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><u>Schluckbeschwerden – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0004)</p> <p>Stomatitis – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 3,87 [2,41; 6,22]</p> <p><u>Stomatitis – IDV</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p>
LUX-Lung 6	<p>Mundschmerzen, (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 2,63 [1,88; 3,68]</p> <p><u>Median</u> 0,8 Monate (Afatinib) vs. 4,7 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Mundschmerzen – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p> <p>Schluckbeschwerden (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 1,56 [1,06; 2,30]</p> <p><u>Median</u> 6,3 Monate (Afatinib) vs. n. b. (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Schluckbeschwerden – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0233)</p> <p>Stomatitis – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 5,33 [2,35; 12,08]</p> <p><u>Stomatitis – IDV</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p>
Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie.

	<ul style="list-style-type: none"> Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). Stomatitis ist eine häufige Nebenwirkung einer TKI-Behandlung, die in Folge zu Mundschmerzen und Schluckbeschwerden führen kann (Hexal AG, 2012; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h; Roche Registration Limited, 2013).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Es ergibt gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> ein Beleg für einen Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed für die Nebenwirkungen Mundschmerzen, Schluckbeschwerden und Stomatitis. ein Beleg für einen Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin für die Nebenwirkungen Mundschmerzen, Schluckbeschwerden und Stomatitis <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Beleg eingestuft, wenn die Effekte in mehreren Operationalisierungen und in beiden Studien bestätigt wurden.</p>
Eine HR <1 bzw. ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	<p>Besondere Nebenwirkungen [4.3.1.3.1.10]</p> <p>Neuropathie – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,17 [0,10; 0,31]</p> <p><u>Neuropathie – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p>
LUX-Lung 6	<p>Neuropathie – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,16 [0,05; 0,51]</p> <p><u>Neuropathie – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p> <p>Periphere Neuropathie, (EORTC QLQ-LC13) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 1,55 [1,12; 2,13]</p> <p><u>Median</u> 2,2 Monate (Afatinib) vs. 5,6 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Periphere Neuropathie - Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p=0,0071)</p>

Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). • Eine (periphere) Neuropathie kann sowohl unter einer TKI-Behandlung (Roche Registration Limited, 2013) als auch unter intravenöser Chemotherapie auftreten (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Es ergibt sich gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkung (periphere) Neuropathie. • kein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin, da die Ergebnisse für verschiedene Operationalisierungen in verschiedene Richtungen zeigen. <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Beleg eingestuft, wenn die Effekte in mehreren Operationalisierungen und in beiden Studien bestätigt wurden.</p>
Eine HR <1 bzw. ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	<p>Besondere Nebenwirkungen [4.3.1.3.1.10]</p> <p>Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</p> <p><u>Effektschätzer</u> RR [95%-KI]: 2,62 [1,34; 5,13], OR [95%-KI]: 3,07 [1,45; 6,54], RD [95%-KI]: 0,14 [0,06; 0,21]</p> <p><u>Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – Symptomverbesserung/Responderanalyse</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p=0,0024)</p> <p>Übelkeit und Erbrechen, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,55 [0,40; 0,74]</p> <p><u>Median</u> 7,4 Monate (Afatinib) vs. 2,1 Monate (Cisplatin+Pemetrexed)</p> <p><u>Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed (p<0,0001)</p>
----------------------------------	--

<p>LUX-Lung 6</p>	<p>Übelkeit und Erbrechen – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,06 [0,04; 0,08]</p> <p><u>Übelkeit und Erbrechen – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p> <p>Übelkeit und Erbrechen, (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung</p> <p><u>Effektschätzer</u> HR [95%-KI]: 0,25 [0,19; 0,35]</p> <p><u>Median</u> 11,2 Monate (Afatinib) vs. 1,5 Monate (Cisplatin+Gemcitabin)</p> <p><u>Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verschlechterung</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin (p<0,0001)</p> <p>Übelkeit und Erbrechen – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,01 [0,01; 0,02]</p> <p><u>Übelkeit und Erbrechen – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p>
<p>Erläuterungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). • Übelkeit und Erbrechen kann häufiger unter einer intravenösen Chemotherapie auftreten (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2012).
<p>Bewertung des Zusatznutzens</p>	<p>Es ergibt sich gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen. • ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen. <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Beleg eingestuft, wenn die Effekte in mehreren Operationalisierungen bestätigt wurden.</p>
<p>Ein RR/OR >1, eine HR <, eine RD >0 bzw. ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.</p>	

Bewertung des Zusatznutzens	<p>Es ergibt sich gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkung Verstopfung. • ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkung Verstopfung. <p>Die Wahrscheinlichkeit wird als Beleg eingestuft, wenn die Effekte in mehreren Operationalisierungen bestätigt wurden. Ansonsten besteht ein Hinweis. Für die Aussagesicherheit der Ergebnisse beim Vergleich gegenüber Cisplatin+Pemetrexed liegt ein Hinweis vor, aufgrund der bereits beschriebenen Unsicherheiten der IDV-Analysen.</p>
Ein RR/OR >1, eine HR <1, eine RD >0 bzw. ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

Ergebnisse aus LUX-Lung 3	<p>Weitere besondere Nebenwirkungen [4.3.1.3.1.10]</p> <p>Anämie – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,06 [0,03; 0,12]</p> <p><u>Anämie – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p> <p>Leukopenie – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,03 [0,01; 0,05]</p> <p><u>Leukopenie – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p> <p>Niereninsuffizienz – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,11 [0,05; 0,22]</p> <p><u>Niereninsuffizienz – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p> <p>Thrombozytopenie</p> <p>Das IDV für die Thrombozytopenie war aus den Daten der LUX-Lung 3 Studie nicht errechenbar, da keine Ereignisse im Afatinib-Arm auftraten. Im Cisplatin+Pemetrexed-Arm trat die Thrombozytopenie bei 8,1% der Patienten auf. Es ist daher von einem Vorteil für Afatinib auszugehen.</p> <p>Hautausschlag [Rash]/Akne – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 25,11 [14,03; 44,93]</p> <p><u>Hautausschlag [Rash]/Akne – IDV</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p>
----------------------------------	--

	<p>Nagelveränderung</p> <p>Das IDV zum Ereignis Nagelveränderung war nicht berechenbar, da in der LUX-Lung 3 Studie keine Fälle im Kontrollarm auftraten. Im Afatinib-Arm traten Nagelveränderungen bei 61,6% der Patienten auf. Es ist daher von einer Zunahme dieser Nebenwirkung durch Afatinib auszugehen.</p> <p>Trockene Haut – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 7,09 [1,74; 28,92]</p> <p><u>Trockene Haut – IDV</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Pemetrexed</p>
LUX-Lung 6	<p>Anämie – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,07 [0,04; 0,12]</p> <p><u>Anämie – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p> <p>Leukopenie – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,01 [0,01; 0,02]</p> <p><u>Leukopenie – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p> <p>Niereninsuffizienz – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,13 [0,06; 0,27]</p> <p><u>Niereninsuffizienz – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p> <p>Thrombozytopenie – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 0,03 [0,01; 0,08]</p> <p><u>Thrombozytopenie – IDV</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p> <p>Hautausschlag [Rash]/Akne – IDV</p> <p><u>Effektschätzer</u> IDV [95%-KI]: 8,39 [4,57; 15,40]</p> <p><u>Hautausschlag [Rash]/Akne – IDV</u> Statistisch signifikanter Nachteil für Afatinib versus Cisplatin+Gemcitabin</p> <p>Nagelveränderung</p> <p>Das IDV zum Ereignis Nagelveränderung war nicht berechenbar, da in der LUX-Lung 6 Studie keine Fälle im Kontrollarm auftraten. Im Afatinib-Arm traten Nagelveränderungen bei 34,3% der Patienten auf. Es ist daher von einer Zunahme dieser Nebenwirkung durch Afatinib auszugehen.</p>

Erläuterungen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Messung von UE sollte bei einer Studie generell durchgeführt werden (European Medicines Agency, 1996). Die Daten der UE dienen der Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Therapie. • Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015) und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011). • Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie sind typische Nebenwirkungen einer intravenösen Chemotherapie (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2012), während Hautausschlag (Rash)/Akne, Nasenbluten, Nagelveränderungen und trockene Haut unter TKI-Behandlung auftreten (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h; Roche Registration Limited, 2013; AstraZeneca AB, 2014). Eine Niereninsuffizienz kann unter beiden Behandlungen auftreten (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2012; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013h; Roche Registration Limited, 2013; AstraZeneca AB, 2014).
Bewertung des Zusatznutzens	<p>Es ergibt sich gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkungen Anämie, Leukopenie und Niereninsuffizienz. • ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin aufgrund einer bedeutsamen Vermeidung der Nebenwirkungen Anämie, Leukopenie, Niereninsuffizienz und Thrombozytopenie. • ein Hinweis auf einen Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed für die Nebenwirkungen Hautausschlag (Rash)/Akne und trockene Haut. • ein Hinweis auf einen Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin+Gemcitabin für die Nebenwirkung Hautausschlag (Rash)/Akne. <p>Die Wahrscheinlichkeit wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Endpunkte in beiden RCT auf Hinweis herabgestuft.</p>
Ein IDV <1 zeigt einen Behandlungseffekt zugunsten der Afatinib-Therapie an.	

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. Auch die Lebensqualität verbessert sich durch die Behandlung mit Afatinib. Für die Subgruppe der Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation liegt zudem ein Überlebensvorteil bei einer Therapie mit Afatinib vor.

Das Ziel der Patientenpräferenz-Studie von Mühlbacher und Bethge mit 211 NSCLC-Patienten war die Ermittlung einer Rangfolge patientenrelevanter Therapieeigenschaften. Hiernach sind für die Patienten von größter Relevanz (je höher der Gewichtungskoeffizient, desto wichtiger ist der Aspekt für den Patienten) (Mühlbacher und Bethge, 2014)⁴⁰:

1. Tumorassoziierte Symptome (Atemnot, Husten, Schmerzen) (Koeffizient 1,090) sowie das PFS (Koeffizient 1,087), gefolgt von
2. Übelkeit und Erbrechen (Koeffizient 0,605),
3. Hautausschlag (Koeffizient: 0,432),
4. Durchfall (Diarrhö) (Koeffizient 0,427),
5. Müdigkeit/Mattigkeit (Fatigue) (Koeffizient 0,423) und
6. Art der Anwendung (Koeffizient 0,141).

Das IQWiG führt in seinem aktuellen Methodenpapier 4.2 auf: „Im Idealfall basieren Entscheidungen außer auf der Evidenz auch auf dem klinischen Zustand und den Umständen, in denen sich eine Person befindet, und auf ihren Präferenzen und Handlungen“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015). Genau dies wurde mit Hilfe der Patientenpräferenz-Studie unter Anwendung der Methode eines Discrete Choice Experiments, welches vom IQWiG anerkannt ist (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014a), untersucht.

Mittels der Patientenpräferenz-Studie wurden wesentliche patientenrelevante Entscheidungskriterien zur Auswahl einer Therapie identifiziert. Auf Basis der Ergebnisse kann schließlich eine Gewichtung verschiedener Endpunkte bei der Saldierung des Zusatznutzens über mehrere Endpunkte spezifisch erfolgen (siehe Abschnitt 4.4.3). Aus diesem Grund ist BI der Ansicht, dass die Patientenpräferenz-Studie und die damit verbundene Gewichtung patientenrelevanter Endpunkte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.

⁴⁰ Die Studie von Mühlbacher und Bethge (2014) widerlegt die Nullhypothese, dass die unerwünschten Effekte eine vergleichbare Relevanz wie tumorassoziierte Symptome oder PFS haben. Obwohl die Forschungsfrage der Studie OS nicht berücksichtigte, ist von einer Umkehr der Ränge nicht auszugehen.

Die Überlebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV (UICC 7. Auflage⁴¹) ist begrenzt und beträgt im Median 8-12 Monate (Goeckenjan et al., 2010). In der Subgruppe der Patienten mit **Del 19-EGFR-Mutation** wird durch die Therapie mit Afatinib ein Überlebensvorteil von 12,2 Monaten gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. 18 Monaten gegenüber Cisplatin+Gemcitabin erreicht. Es ergibt sich daher für diese Patientengruppe ein **erheblicher Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** sowie gegenüber **Cisplatin+Gemcitabin**. Dieser Zusatznutzen wird noch durch die erhebliche Verlängerung der Zeit bis zu Tumorprogression oder Tod, die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie die Verbesserung der Lebensqualität (körperliche Funktion) gestärkt. Schwerwiegende und andere Nebenwirkungen werden durch die Behandlung mit Afatinib zudem weitgehend vermieden. Die Aussagesicherheit ist jeweils als **Beleg** zu werten, da zwei RCT mit konsistenten Effekten zur Bewertung vorliegen.

Für Patienten mit **L858R-EGFR-Mutation** zeigt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** und **Cisplatin+Gemcitabin**, da es durch Afatinib zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen sowohl bei der Verbesserung als auch der Zeit bis zur Verschlechterung von patientenrelevanten schwerwiegenden Symptomen kommt. Auch in dieser Subgruppe bewirkt die Behandlung mit Afatinib eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender und anderer Nebenwirkungen. Die Aussagesicherheit ist auch hier jeweils als **Beleg** zu werten, da zwei RCT mit konsistenten Effekten zur Bewertung vorliegen.

Bei den Patienten mit **seltene EGFR-Mutationen** zeigte sich in den konfirmatorischen Analysen des Endpunktes OS der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Klinische Daten zeigen, dass es sich bei den seltenen EGFR-Mutationen um eine sehr heterogene Gruppe handelt, bei der das Tumoransprechen und die Zeit bis zum Therapieversagen sehr stark je nach Mutationstyp variieren können (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Zusätzlich lagen Ungleichgewichte bezüglich wichtiger prognostischer Faktoren wie Hirn-, Leber- und Knochenmetastasen vor (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Da in dieser Patientengruppe bestimmte seltene EGFR-Mutationen durchaus eine vergleichbare Therapieantwort zu den häufigen EGFR-Mutationen erreichen, geht BI von einem **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber **Cisplatin+Pemetrexed** bzw. **Cisplatin+Gemcitabin** aus.

Der Zusatznutzen von Afatinib in der Gesamtpopulation zeigt sich in einer erheblichen Verlängerung des PFS sowie der damit einhergehenden verbesserten Symptomkontrolle. Nach aktuellen Ergebnissen der Patientenpräferenzstudien stellen diese Endpunkte aus Sicht von NSCLC-Patienten wichtige Entscheidungskriterien bei der Therapiewahl dar (Bridges et al., 2012; Mühlbacher und Bethge, 2014). Auch die Lebensqualität verbessert sich durch die Behandlung mit Afatinib. Zudem können schwerwiegende sowie andere Nebenwirkungen

⁴¹ Empfehlungen gelten für UICC 7. Auflage, zum Teil basierend auf Studienergebnissen nach älteren UICC-Auflagen.

weitgehend vermieden werden. In beiden Studien zeigte sich ein Vorteil von Afatinib bei vielen besonderen Nebenwirkungen sowie bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 . Zudem sind klassenspezifische besondere Nebenwirkungen, die unter Afatinib-Behandlung auftreten, gut behandelbar, sodass in der Gesamtschau aller Endpunkte diese nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens führen. Auch zeigten die Ergebnisse der Patientenpräferenzstudie von Mühlbacher und Bethge, dass aus Patientensicht Nebenwirkungen bei der Therapiewahl weniger relevant sind als eine PFS-Verlängerung und eine Symptomverbesserung (Mühlbacher und Bethge, 2014). Die Behandlung mit Afatinib stellt somit eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten ohne Vorbehandlung dar. Generell empfiehlt die DGHO in ihrer Leitlinie den Einsatz eines TKI bei allen Patienten mit einer aktivierenden EGFR-Mutation unter anderem aufgrund der geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie. Die TKI-typische Nebenwirkung Diarrhö ist aus Sicht der Experten der DGHO belastend, aber beherrschbar (Griesinger et al., 2015).

Für Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1 überwiegen in der Gesamtschau aller Endpunkte die positiven Effekte. Es ergibt sich daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. 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 weisen bei Erstlinien-Therapie bereits einen ECOG-PS 2 auf (Rosell et al., 2012). Das bisherige Studienprogramm von Afatinib im Hinblick auf das zugelassene Anwendungsgebiet 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 NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS 3-4 eine Therapie mit einem EGFR-TKI in Erwägung gezogen werden (Reck et al., 2014). Hierzu schreibt die DGHO in ihrer Stellungnahme zur Afatinib Dossierbewertung der Ersteinreichung: “Analog zu den Erfahrungen mit Erlotinib und Gefitinib gehen wir von einer grundsätzlichen Eignung von Afatinib auch für Patienten in

reduziertem Allgemeinzustand aus“ (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V., 2014). Dies wurde auch seitens der medizinischen Fachgesellschaft AIO bei der mündlichen Anhörung zu Afatinib zum Stellungnahmeverfahren bestätigt: “Gerade für Patienten mit Performance Status 2 oder 3, die vor allem durch diese Erkrankung diesen schlechten Performance Status haben, ist das [ein TKI] eigentlich die einzig realistische Therapieoption“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014d).

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. Des Weiteren bestätigen die Ergebnisse der LUX-Lung 1 Studie, in der ein Vergleich zwischen Afatinib und BSC gegenüber BSC+Placebo bei Patienten mit TKI und Chemotherapie-Vorbehandlung stattfand, dass die Effekte der patientenrelevanten Endpunkte PFS und OS nicht durch die Unterschiede im ECOG-PS beeinflusst waren (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b).

Aus den oben genannten Gründen sieht BI einen Zusatznutzen in der Population der **Patienten mit ECOG-PS2**. Aufgrund fehlender Daten besteht jedoch nur ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Erlotinib oder Gefitinib**.

Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

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%), Hautausschlag (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. Resultate aus präklinischen Untersuchungen zur Wirksamkeit von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib und Gefitinib 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} (mittlere inhibitorische Konzentration)-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).

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 (LUX-Lung 2 Studie) auf die Folgelinien auszugehen ist.

Die Datenlage zu den reversiblen EGFR-TKI in der Zweit- und den Folgelinien ist sehr limitiert. Basierend auf den Ergebnissen der LUX-Lung 2 Studie, der präklinischen Daten sowie der Annahme einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Zweitlinie auf die Folgelinien sieht BI für **Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)** einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Afatinib gegenüber Erlotinib oder Gefitinib** gemäß AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010).

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 4-175: 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.	Del 19-EGFR-Mutation	Erheblich (Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed und Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin)
	L858R-EGFR-Mutation	Beträchtlich (Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed und Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin)
	Seltene EGFR-Mutationen	nicht quantifizierbar (Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed und Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin)
EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar (Afatinib vs. Erlotinib oder Gefitinib)	
EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar (Afatinib vs. Erlotinib oder Gefitinib)	

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 nicht randomisierte 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.

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.

Nicht zutreffend.

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 2005⁴², Molenberghs 2010⁴³). 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 2006⁴⁴) 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 2006⁴⁵) 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
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

⁴² Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

⁴³ 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.

⁴⁴ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

⁴⁵ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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 Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-176: 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	<p>Studienprotokoll mit Amendment 1 und 2 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2009b)</p> <p>Amendment 3 zum Studienprotokoll (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012c)</p> <p>Statistischer Analyseplan (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012d)</p> <p>Studienbericht (CTR) PFS-Datenschnitt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b)</p> <p>zusätzlicher Datenschnitt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013f)</p> <p>Studienbericht (CTR) OS-Datenschnitt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014d)</p> <p>Health Economic Report (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013k)</p> <p>EQ-5D Tabellen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012e)</p> <p>Response of Day 120-LoQ (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013i)</p> <p>Weitere Analysen: Ersteinreichung (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a)</p> <p>Weitere Analysen: Wiedereinreichung (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014c)</p>

Studie	Titel	Datenquelle
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) PFS-Datenschnitt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e) Studienbericht (CTR) OS-Datenschnitt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a) Studienprotokoll (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2010a) Statistischer Analyseplan (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012b) Health Economic Report (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013j) EQ-5D Tabellen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013g) Weitere Analysen: Ersteinreichung (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a) Weitere Analysen: Wiedereinreichung (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014c)
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, 2010b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2012a) Statistischer Analyseplan (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2009a)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [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[®] 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2011. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [3] Aidelsburger, P. & Wasem, J. 2008. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien; Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. . Verfügbar: <http://www.pa-gesundheit.de/pdf/KNB/03/4.2-Gutachten-Onkologie.pdf> [Aufgerufen am 25.03.2015].
- [4] AstraZeneca AB. 2014. Fachinformation Iressa[®] 250 mg Filmtabletten (Gefitinib). Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [5] 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.
- [6] 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).
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2010a. 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.
- [11] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2010b. 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.

- [12] 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.
- [13] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2012a. 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.
- [14] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2012b. 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.
- [15] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2012c. 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.
- [16] 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.
- [17] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2012e. EQ-5D Tabellen: LUX-Lung 3. (Data on file) 03.04.2012.
- [18] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. Weitere Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie (Ersteinreichung). (Data on file) 17.09. und 18.09.2013.
- [19] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. 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.
- [20] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013c. Studien zur Behandlung von NSCLC mittels Gemcitabin in China. (Data on file) 05.09.2013.
- [21] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013d. Afatinib (Giotrif[®]). Modul 4 A - EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Stand: 14.11.2013). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-402/2013-11-14_Modul4A_Afatinib.pdf [Aufgerufen am 19.03.2015].
- [22] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013e. 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.
- [23] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013f. 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.
- [24] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013g. EQ-5D Tabellen: LUX-Lung 6. (Data on file) 29.01.2013.
- [25] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013h. Fachinformation Giotrif® 40 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: September 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [26] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013i. 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.
- [27] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013j. 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.
- [28] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013k. 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.
- [29] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014a. Clinical Trial Report (OS 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: c02365225-01. (Data on file) 25.07.2014.
- [30] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014b. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG zu Afatinib (Data on file) 07.03.2014.
- [31] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014c. Weitere Analysen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie (Wiedereinreichung). (Data on file) 10.02.2014, 20.01.2014, 05.12.2014, 09.12.2014, 10.12.2014, 15.12.2014 und 05.01.2015.
- [32] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014d. Clinical Trial Report (OS 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. Document Number: c02220193-02. (Data on file) 22.04.2014.
- [33] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015. Diskussion der seltenen EGFR-Mutationen (Data on File)
- [34] Braun, D. P., Gupta, D. & Staren, E. D. 2011. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 11, 353.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.

- [38] 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 17.03.2015].
- [39] 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 17.03.2015].
- [40] Campos, M. P., Hassan, B. J., Riechelmann, R., et al. 2011. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol*, 22 (6), 1273-9.
- [41] Camus, P., Kudoh, S. & Ebina, M. 2004. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *Br J Cancer*, 91 Suppl 2, S18-23.
- [42] 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.
- [43] ClinicalTrials.gov. 2013. BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation (NCT00949650). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949650> [Aufgerufen am 16.02.2015].
- [44] ClinicalTrials.gov. 2014. LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 "Afatinib" in NSCLC With EGFR Activating Mutations (NCT00525148). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525148> [Aufgerufen am 17.02.2015].
- [45] ClinicalTrials.gov. 2015. BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (NCT01121393). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121393> [Aufgerufen am 16.02.2015].
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische 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 17.03.2015].

- [53] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. 2014. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Afatinib veröffentlicht am 17. Februar 2014 Vorgangsnummer 2013-11-15-D-082 IQWiG Bericht Nr. 206. Verfügbar: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehenutzenbewertung/Afatinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020140314.pdf> [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [54] Deutsches Krebsforschungszentrum. 2012. Chemotherapie-Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der Chemotherapie. Verfügbar: <http://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/chemotherapie-nebenwirkungen.php> [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [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] 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.
- [59] 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.
- [60] 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 17.03.2015].
- [61] 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.
- [62] Eli Lilly Nederland B.V. 2012. Fachinformation Alimta[®] Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand: November 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [63] EU Clinical Trials Register. 2015. 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 activ (2008-005615-18). Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005615-18 [Aufgerufen am 16.02.2015].
- [64] 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 17.03.2015].
- [65] 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 17.03.2015].
- [66] 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 17.03.2015].
- [67] 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 17.03.2015].
- [68] European Medicines Agency. 2013. CHMP assessment report/EPAR: Giotrif (Procedure No. EMEA/H/C/002280). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [69] European Medicines Agency. 2014. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (DRAFT). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [70] EuroQoL Group. 2013. EQ-5D-3L User Guide. Version 5.0. Verfügbar: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2013_v5.0_October_2013.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [71] 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.
- [72] Food and 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 17.03.2015].
- [73] Food and 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 17.03.2015].
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. 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.
- [77] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 19. November 2014. Verfügbar: <https://www.g-ba.de>

- [ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf) [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [78] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [79] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014c. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-119. Nintedanib zur Behandlung des Lungenkarzinoms (Data on file) 05.05.2014.
- [80] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014d. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Wirkstoff Afatinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-87/2014-03-25_Wortprotokoll_end_Afatinib.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [81] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014e. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf? [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [82] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-076. Afatinib zur Behandlung des Lungenkarzinoms (Data on file) 27.01.2015.
- [83] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015b. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3214/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_ZD.pdf [Aufgerufen am 28.04.2015].
- [84] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2, e1-164.
- [85] Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., et al. 2015. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: April 2015. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 16.04.2015].
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] Gutstein, H. B. 2001. The biologic basis of fatigue. *Cancer*, 92 (6 Suppl), 1678-83.
- [89] 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.
- [90] 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.

- [91] 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.
- [92] Hanna, N. 2005. Advances in the treatment of second-line non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 50 Suppl 1, S15-7.
- [93] Haute Autorité de Santé. 2014. Transparency Committee Opinion - Afatinib Verfügbar: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/giotrif_version_anglaise_ct13272.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [94] Heigener, D. F., Deppermann, K. M., Sebatian, M., et al. 2011. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Aktueller Algorithmus. *Onkologe*, 17, 679-683.
- [95] 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 17.03.2015].
- [96] 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.
- [97] 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.
- [98] Hexal AG. 2012. Fachinformation Gemcitabin Hexal® 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2012 (Data on File)
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., et al. 2007. Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist*, 12 Suppl 1, 4-10.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2011. 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 17.03.2015].
- [108] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2013. Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [109] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2014a. Wahlbasierte Conjoint-Analyse - Pilotprojekt zur Identifikation, Gewichtung und Priorisierung multipler Attribute in der Indikation Hepatitis C. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/GA10-03_Arbeitspapier_Version_1-1_Conjoint-Analyse-Pilotprojekt.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [110] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2014b. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [111] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015. Allgemeine Methoden Version 4.2. Stand: 22.04.2015. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Aufgerufen am 23.04.2015].
- [112] Irwin, R. S., French, C. T. & Fletcher, K. E. 2002. Quality of life in coughers. *Pulm Pharmacol Ther*, 15 (3), 283-6.
- [113] Iyer, S., Taylor-Stokes, G. & Roughley, A. 2013. Symptom burden and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients in France and Germany. *Lung Cancer*, 81 (2), 288-93.
- [114] 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. *Clin Cancer Res*, 12 (14 Pt 2), 4416s-4420s.
- [115] 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.
- [116] 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. *Lancet*, 372 (9652), 1809-18.
- [117] Köhler, J. & Schuler, M. 2011. Personalisierte medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Onkologe*, 17 (8), 702-708.
- [118] Krech, R. L., Davis, J., Walsch, D., et al. 1992. Symptoms of lung cancer. *Palliative Medicine*, 6 (4), 309-315.
- [119] 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.
- [120] 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.
- [121] 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.
- [122] 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.

- [123] Lilly France S.A. 0000. Produktinformation Gemzar[®] (Gemcitabin) - China (Deutsche Übersetzung). Stand: unbekannt. (Data on file).
- [124] 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.
- [125] 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.
- [126] 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.
- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] McCannon, J. & Temel, J. 2012. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol*, 10 (1), 1-9.
- [130] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. 2014. Fachinformation Carbomedac[®] 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Carboplatin). Stand: Dezember 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [131] Meoni, G., Cecere, F. L., Lucherini, E., et al. 2013. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. *J Geriatr Oncol*, 4 (3), 282-90.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] Miller, A. B., Hoogstraten, B., Staquet, M., et al. 1981. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47 (1), 207-14.
- [135] 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.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] Mok, T., Yang, J. J. & Lam, K. C. 2013. Treating patients with EGFR-sensitizing mutations: first line or second line--is there a difference? *J Clin Oncol*, 31 (8), 1081-8.
- [139] 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.
- [140] Mörth, C. & Valachis, A. 2014. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and

- performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. *Lung Cancer*, 84 (3), 209-14.
- [141] Mühlbacher, A. C. & Bethge, S. 2014. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*, DOI 10.1007/s10198-014-0622-4.
- [142] Nanjing Pharmaceutical Factory Co. Ltd. 0000. Produktinformation Cisplatin - China (Deutsche Übersetzung). Stand: unbekannt. (Data on file).
- [143] National Cancer Institute. 2006. Common terminology criteria for adverse events, Version 3.0 (CTCAE). Verfügbar: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf [Aufgerufen am 02.03.2015].
- [144] National Institute for Health and Care Excellence. 2014. Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Verfügbar: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta310/resources/guidance-afatinib-for-treating-epidermal-growth-factor-receptor-mutationpositive-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-pdf> [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [145] 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.
- [146] NHS Scotland - Scottish Medicines Consortium. 2014. Product assessment and advice for the use of Afatinib within NHS Scotland. Verfügbar: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/afatinib_Giotrif_FINAL_November_2013_AMENDED_07.03.14_FOR_WEBSITE_.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [147] 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.
- [148] 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.
- [149] 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. *Qual Life Res*, 15 (2), 273-83.
- [150] 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.
- [151] Padilla, G. V. & Grant, M. M. 1985. Quality of life as a cancer nursing outcome variable. *ANS Adv Nurs Sci*, 8 (1), 45-60.
- [152] Paez, J. G., Janne, P. A., Lee, J. C., et al. 2004. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304 (5676), 1497-500.
- [153] Pao, W. & Chmielecki, J. 2010. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 10 (11), 760-74.
- [154] 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.
- [155] Pazdur, R. 2008. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*, 13 Suppl 2, 19-21.

- [156] 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.
- [157] 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. *Transl Lung Cancer Res*, 2 (1), 6-13.
- [158] PharmNet.Bund. 2015. 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 (2008-005615-18-4035422). Verfügbar: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=19&docId=15&_changebranch=true [Aufgerufen am 16.02.2015].
- [159] 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.
- [160] Portenoy, R. K. 2000. Cancer-related fatigue: An immense problem. *Oncologist*, 5 (5), 350-2.
- [161] 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.
- [162] Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*, 33 (5), 337-43.
- [163] Reck, M., von Pawel, J., Zatloukal, P., et al. 2009. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*, 27 (8), 1227-34.
- [164] Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., et al. 2014. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25 Suppl 3, iii27-iii39.
- [165] 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 26.02.2015].
- [166] 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.
- [167] Roche Registration Limited. 2013. Fachinformation Tarceva® 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: Dezember 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [168] 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.
- [169] 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.
- [170] 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.
- [171] 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.
- [172] Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., et al. 2010. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, 698-702.
- [173] 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.
- [174] 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.
- [175] 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.
- [176] Shigematsu, H., Lin, L., Takahashi, T., et al. 2005. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*, 97 (5), 339-46.
- [177] 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.
- [178] 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.
- [179] 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.
- [180] 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.
- [181] 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.
- [182] 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.
- [183] 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.
- [184] 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.
- [185] 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.
- [186] 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.
- [187] Tessen, H. W. 2014. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Siebte Zwischenauswertung. Datenstand 31.01.2014. Data on file

- [188] 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.
- [189] 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.
- [190] 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.
- [191] vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 2014. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG zu Afatinib (Data on file) 10.03.2014.
- [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] Weiss, J. & Langer, C. 2013. Treatment of lung cancer in the elderly patient. *Semin Respir Crit Care Med*, 34 (6), 802-9.
- [195] Wong, S. S.-L., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94 (4), 451-5.
- [196] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2013. 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 (EUCTR2008-005615-18-IE). Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005615-18-IE> [Aufgerufen am 17.02.2015].
- [197] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2014a. BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (NCT01121393). Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01121393> [Aufgerufen am 17.02.2015].
- [198] World Health Organization - International Clinical Trial Registry Platform. 2014b. LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 "Afatinib" in NSCLC With EGFR Activating Mutations (NCT00525148). Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525148> [Aufgerufen am 17.02.2015].
- [199] Wu, Y. L., Zhou, C., Hu, C. P., et al. 2014. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15 (2), 213-22.
- [200] Yang, J. C., Sequist, L. V., Geater, S. L., et al. 2013a. Activity of afatinib in uncommon epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Findings from three

- prospective trials of afatinib in EGFR mutation-positive lung cancer. 15th World Conference on Lung Cancer, 27.-31. Oktober, Sydney, Australien.
- [201] 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.
- [202] Yang, J. C., Hirsh, V., Schuler, M., et al. 2013b. 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.
- [203] Yang, J. C., Reguart, N., Barinoff, J., et al. 2013c. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13 (6), 729-36.
- [204] Yang, J. C., Wu, Y. L., Schuler, M., et al. 2015. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 16 (2), 141-51.
- [205] Yarden, Y. & Pines, G. 2012. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat Rev Cancer*, 12 (8), 553-63.
- [206] 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.
- [207] Zimmer, L., Livingstone, E., Ruffer, J., et al. 2012. Nebenwirkungsmanagement von Afatinib - How to Address the Side Effects of Afatinib. *TumorDiagn u Ther*, 33, 154-161.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. 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. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

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 ⁴⁶] – 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	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

⁴⁶ 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. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE (mesd)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	16.02.2015
Zeitsegment	1946 to Present with Daily Update
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	210
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	4
3	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).rn	0
4	1 or 2 or 3	211
5	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp.	558067
6	placebo.mp.	153359
7	5 or 6	603588
8	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	33217
9	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	40148
10	adenocarcinoma/ or adenocarcinom\$.mp.	177111
11	8 or 9 or 10	209111
12	4 and 7 and 11	23

Datenbankname MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations (prem)
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment February 13, 2015
Suchfilter keine Filter verwendet*

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	82
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	3
3	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).mp.	0
4	1 or 2 or 3	82
5	(random\$ or double blind or single blind or crossover or cross over or controlled trial).mp.	81560
6	placebo.mp.	9907
7	5 or 6	84001
8	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	4234
9	adenocarcinom\$.mp.	7308
10	8 or 9	10896
11	4 and 7 and 10	9
* In der Datenbank wurde kein kontrolliertes Vokabular verwendet /keine Indexierung durchgeführt, daher ist die Verwendung eines Filters mit Deskriptoren nicht möglich.		

Datenbankname	EMBASE (emedd)
Suchoberfläche	OVID
Datum der Suche	16.02.2015
Zeitsegment	1988 - 2015 February 13
Suchfilter	Filter für randomisierte, kontrollierte Studien nach Wong 2006 - <i>Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</i> (Wong et al., 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	afatinib/	1157
2	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	1370
3	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	87
4	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).rn.	920
5	1 or 2 or 3 or 4	1376
6	(random\$ or double-blind\$.tw.	1683524
7	placebo\$.mp.	293250
8	6 or 7	1823593
9	lung non small cell cancer/	61452
10	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	74437
11	adenocarcinoma/ or adenocarcinom\$.mp.	156014
12	9 or 10 or 11	216283
13	5 and 8 and 12	278

Datenbankname Embase Daily Alerts (emda)
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment 2014/12/15-2015/02/13
Suchfilter keine Filter verwendet*

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	34
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	0
3	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).mp.	0
4	1 or 2 or 3	34
5	(random\$.tw. or double-blind\$).tw.	1656435
6	placebo\$.mp.	2643
7	5 or 6	1657011
8	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	1333
9	adenocarcinom\$.mp.	2107
10	8 or 9	3213
11	4 and 7 and 10	4
* In der Datenbank wurde kein kontrolliertes Vokabular verwendet /keine Indexierung durchgeführt, daher ist die Verwendung eines Filters mit Deskriptoren nicht möglich.		

Datenbankname Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment 1991 – present
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	36
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	0
3	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	0
4	1 or 2 or 3	36
5	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	1869
6	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	4506
7	adenocarcinoma/ or adenocarcinom\$.mp.	3550
8	5 or 6 or 7	7614
9	4 and 8	16

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Datenbankname MEDLINE (mesd)
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment 1946 to Present with Daily Update
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	210
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	4
3	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).rn.	0
4	1 or 2 or 3	211
5	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	33217
6	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	40148
7	adenocarcinoma/ or adenocarcinom\$.mp.	177111
8	5 or 6 or 7	209111
9	4 and 8	128

Datenbankname MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations (prem)
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment February 13, 2015
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	82
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	3
3	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).mp.	0
4	1 or 2 or 3	82
5	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	4234
6	adenocarcinom\$.mp.	7308
7	5 or 6	10896
8	4 and 7	60

Datenbankname EMBASE (emedd)
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment 1988 - 2015 February 13
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	afatinib/	1157
2	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	1370
3	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	87
4	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).rn.	920
5	1 or 2 or 3 or 4	1376
6	lung non small cell cancer/	61452
7	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	74437
8	adenocarcinoma/ or adenocarcinom\$.mp.	156014
9	6 or 7 or 8	216283
10	5 and 9	895

Datenbankname Embase Daily Alerts (emda)
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment 2014/12/15-2015/02/13
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	34
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	1
3	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).mp.	0
4	1 or 2 or 3	34
5	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	1333
6	adenocarcinom\$.mp.	2107
7	5 or 6	3213
8	4 and 7	20

Datenbankname Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment 1991 – present
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	36
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	0
3	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	0
4	1 or 2 or 3	36
5	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	1869
6	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	4506
7	adenocarcinoma/ or adenocarcinom\$.mp.	3550
8	5 or 6 or 7	7614
9	4 and 8	16

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname MEDLINE (mesd)
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment 1946 to Present with Daily Update
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	210
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	4
3	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).rn.	0
4	1 or 2 or 3	211
5	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	33217
6	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	40148
7	adenocarcinoma/ or adenocarcinom\$.mp.	177111
8	5 or 6 or 7	209111
9	4 and 8	128

Datenbankname MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations (prem)
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment February 13, 2015
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	82
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	3
3	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).mp.	0
4	1 or 2 or 3	82
5	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	4234
6	adenocarcinom\$.mp.	7308
7	5 or 6	10896
8	4 and 7	60

Datenbankname EMBASE (emedd)
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment 1988 - 2015 February 13
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	afatinib/	1157
2	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	1370
3	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	87
4	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).rn.	920
5	1 or 2 or 3 or 4	1376
6	lung non small cell cancer/	61452
7	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	74437
8	adenocarcinoma/ or adenocarcinom\$.mp.	156014
9	6 or 7 or 8	216283
10	5 and 9	895

Datenbankname Embase Daily Alerts (emda)
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment 2014/12/15-2015/02/13
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	34
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	1
3	(439081-18-2 or 850140-72-6 or 850140-73-7).mp.	0
4	1 or 2 or 3	34
5	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	1333
6	adenocarcinom\$.mp.	2107
7	5 or 6	3213
8	4 and 7	20

Datenbankname Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche OVID
Datum der Suche 16.02.2015
Zeitsegment 1991 – present
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(afatinib or BIBW 2992 or BIBW2992).mp.	36
2	(gilotrif or giotrif or tomtovok or tovok).mp.	0
3	(928326-83-4 or 656247-17-5 or 656247-18-6).mp.	0
4	1 or 2 or 3	36
5	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/	1869
6	(nonsmall cell\$ or non small cell\$ or NSCLC).mp.	4506
7	adenocarcinoma/ or adenocarcinom\$.mp.	3550
8	5 or 6 or 7	7614
9	4 and 8	16

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. 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. 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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib erfolgte in den Registern Clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund. Die Suche erfolgte anhand spezifischer Stichwörter für die noch nicht vorbehandelten sowie für die mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten. Die Kriterien für den Einschluss einer Studie in die frühe Nutzenbewertung von Afatinib sind in Tabelle 4-4 dargestellt. Die Ergebnisse der Registersuche nach RCT mit Afatinib sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16.02.2015
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR adenocarcinoma [Conditions] AND Afatinib OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR Tovok OR Tomtovok OR Gilotrif OR Giotrif [Intervention] AND Phase 2, 3, 4 [Phase]
Treffer	26

Studienregister WHO-ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 16.02.2015
Suchstrategie non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR adenocarcinoma [Condition] AND Afatinib OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR Tovok OR Tomtovok OR Giotrif OR Gilotrif [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer 53

Studienregister EU-CTR
Internetadresse <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
Datum der Suche 16.02.2015
Suchstrategie lung cancer AND ("Afatinib" OR "BIBW 2992" OR "BIBW2992" OR "Tovok" OR "Tomtovok" OR "Giotrif" OR "Gilotrif") [search query] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer 19

Studienregister PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
Datum der Suche 16.02.2015
Suchstrategie ((((((TI=Afatinib OR CTTILAY=Afatinib OR CTABBRTI=Afatinib) OR (TI=BIBW 2992 OR CTTILAY=BIBW 2992 OR CTABBRTI=BIBW 2992)) OR (TI=BIBW2992 OR CTTILAY=BIBW2992 OR CTABBRTI=BIBW2992)) OR (TI=Giotrif OR CTTILAY=Giotrif OR CTABBRTI=Giotrif)) OR (TI=Gilotrif OR CTTILAY=Gilotrif OR CTABBRTI=Gilotrif)) OR (TI=tovok OR CTTILAY=tovok OR CTABBRTI=tovok)) OR (TI=Tomtovok OR CTTILAY=Tomtovok OR CTABBRTI=Tomtovok)) AND (GIPHASTWO="1" OR GIPHASTHR="1" OR GIPHASFOU="1")
Treffer 15

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib erfolgte in den Registern Clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund. Die Suche erfolgte anhand spezifischer Stichwörter nur im Anwendungsgebiet der mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten, da hier keine RCT vorliegt. Die Kriterien für den Einschluss einer Studie in die frühe Nutzenbewertung von Afatinib sind in Tabelle 4-4 dargestellt. Die Ergebnisse der Registersuche nach RCT mit Afatinib sind in Abschnitt 4.3.2.2.1.3 dargestellt.

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.02.2015
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR adenocarcinoma [Conditions] AND Afatinib OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR Tovok OR Tomtovok OR Gilotrif OR Giotrif [Intervention]
Treffer	43

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	17.02.2015
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR adenocarcinoma [Condition] AND Afatinib OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR Tovok OR Tomtovok OR Giotrif OR Gilotrif [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	53

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.02.2015
Suchstrategie	lung cancer AND ("Afatinib" OR "BIBW 2992" OR "BIBW2992" OR "Tovok" OR "Tomtovok" OR "Giotrif" OR "Gilotrif") [search query]
Treffer	24

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.02.2015
Suchstrategie	(((((TI=Afatinib? OR CTTILAY=Afatinib? OR CTABBRTI=Afatinib?) OR (TI=BIBW 2992? OR CTTILAY=BIBW 2992? OR CTABBRTI=BIBW 2992?)) OR (TI=BIBW2992? OR CTTILAY=BIBW2992? OR CTABBRTI=BIBW2992?)) OR (TI=Giotrif? OR CTTILAY=Giotrif? OR CTABBRTI=Giotrif?)) OR (TI=Gilotrif? OR CTTILAY=Gilotrif? OR CTABBRTI=Gilotrif?)) OR (TI=tovok? OR CTTILAY=tovok? OR CTABBRTI=tovok?)) OR (TI=Tomtovok? OR CTTILAY=Tomtovok? OR CTABBRTI=Tomtovok?)
Treffer	15

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Afatinib erfolgte in den Registern Clinicaltrials.gov, WHO-ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund. Die Suche erfolgte anhand spezifischer Stichwörter nur im Anwendungsgebiet der mit Chemotherapie vorbehandelten Patienten, da hier keine RCT oder nicht randomisierte vergleichende Studie vorliegt. Die Kriterien für den Einschluss einer Studie in die frühe Nutzenbewertung von Afatinib sind in Tabelle 4-4 dargestellt. Die Ergebnisse der Registersuche nach weiteren Untersuchungen mit Afatinib sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.02.2015
Suchstrategie	non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR adenocarcinoma [Conditions] AND Afatinib OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR Tovok OR Tomtovok OR Gilotrif OR Giotrif [Intervention]
Treffer	43

Studienregister WHO-ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 17.02.2015
Suchstrategie non small cell lung cancer OR non small cell lung carcinoma OR adenocarcinoma [Condition] AND Afatinib OR BIBW 2992 OR BIBW2992 OR Tovok OR Tomtovok OR Giotrif OR Gilotrif [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer 53

Studienregister EU-CTR
Internetadresse <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
Datum der Suche 17.02.2015
Suchstrategie lung cancer AND ("Afatinib" OR "BIBW 2992" OR "BIBW2992" OR "Tovok" OR "Tomtovok" OR "Giotrif" OR "Gilotrif") [search query]
Treffer 24

Studienregister PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 17.02.2015
Suchstrategie ((((((TI=Afatinib? OR CTTILAY=Afatinib? OR CTABBRTI=Afatinib?) OR (TI=BIBW 2992? OR CTTILAY=BIBW 2992? OR CTABBRTI=BIBW 2992?)) OR (TI=BIBW2992? OR CTTILAY=BIBW2992? OR CTABBRTI=BIBW2992?)) OR (TI=Giotrif? OR CTTILAY=Giotrif? OR CTABBRTI=Giotrif?)) OR (TI=Gilotrif? OR CTTILAY=Gilotrif? OR CTABBRTI=Gilotrif?)) OR (TI=tovok? OR CTTILAY=tovok? OR CTABBRTI=tovok?)) OR (TI=Tomtovok? OR CTTILAY=Tomtovok? OR CTABBRTI=Tomtovok?)
Treffer 15

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Afatinib wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt und in den entsprechenden Abschnitten der Ergebnisse präsentiert. Die Suchstrategien der Recherche sind in Anhang 4-A dargestellt. Die Literatur wurde gemäß den in Tabelle 4-4 genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[1]	LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib vs pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR activating mutations (subgroup analysis). 2012. <i>Clin Adv Hematol Oncol</i> , 10(11), 16-17.	E6: Kongressreview ¹
[2]	Boyer, M., et al. 2012. Lux-lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harbouring EGFR-activating mutations. <i>J Thorac Oncol</i> , 7(9 SUPPL. 3), S161.	E6: Kongresspublikation ¹
[3]	Chih-Hsin Yang, J., et al. 2013. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-mediated adverse events (AEs) in patients (pts) with EGFR mutation positive (EGFR M+) non-small cell lung cancer treated with afatinib. <i>Eur J Cancer</i> , 49(SUPPL. 2), S190.	E6: Kongresspublikation ¹
[4]	Ewer, M. S., et al. 2014. Cardiac safety of afatinib: Review of clinical trial data. <i>J Clin Oncol</i> , 32(15 SUPPL. 1).	E6: Kongresspublikation ¹
[5]	Geater, S. L., et al. 2013. LUX-Lung 6: Patient-reported outcomes (PROs) from a randomized open-label, phase III study in first-line advanced NSCLC patients (pts) harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. <i>J Clin Oncol</i> , 31(15 SUPPL. 1).	E6: Kongresspublikation ¹
[6]	Mok, T., et al. 2012. Lux-lung 3: Afatinib versus cisplatin and pemetrexed in asian patients with adenocarcinoma of the lung harbouring an epidermal growth factor receptor mutation. <i>J Thorac Oncol</i> , 7(11 SUPPL. 5), S445.	E6: Kongresspublikation ¹
[7]	O'Byrne, K., et al. 2012. Lux-lung 3: A randomized, open-label, phase iii study of afatinib vs. pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring egfr activating mutations. <i>J Thorac Oncol</i> , 7(7 SUPPL. 2), S102.	E6: Kongresspublikation ¹

[8]	O'Byrne, K. J., et al. 2013. LUX-Lung 3: Symptom and health-related quality of life results from a randomized phase III study in 1st-line advanced NSCLC patients harbouring EGFR mutations. <i>Lung Cancer</i> , 79(SUPPL. 1), S11.	E6: Kongresspublikation ¹
[9]	Schuler, M., et al. 2013. Efficacy of afatinib vs. chemotherapy in treatment-naive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring activating EGFR mutations with or without metastatic brain disease. <i>J Thorac Oncol</i> , 8(SUPPL. 2), S299-300.	E6: Kongresspublikation ¹
[10]	Schuler, M., et al. 2014. Safety profile of afatinib in first-line therapy of patients with metastatic EGFR mutation-positive (M+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Comparative analysis of Asian and non-Asian patients from two randomized trials. <i>Oncol Res Treat</i> , 37(SUPPL. 1), 90.	E6: Kongresspublikation ¹
[11]	Sequist, L., et al. 2012. Lux-lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib vs pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring egfr-activating mutations (subgroup analysis). <i>J Thorac Oncol</i> , 7(9 SUPPL. 4), S203.	E6: Kongresspublikation ¹
[12]	Sequist, L. V., et al. 2013. Comparative safety profile of afatinib in Asian and non-Asian patients with EGFR mutation-positive (EGFR M+) non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>J Thorac Oncol</i> , 8(SUPPL. 2), S1197.	E6: Kongresspublikation ¹
[13]	Wu, Y. L., et al. 2013. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. <i>J Clin Oncol</i> , 31(15 SUPPL. 1).	E6: Kongresspublikation ¹
[14]	Wu, Y.-L., et al. 2013. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) vs gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. <i>European Respiratory Society Annual Congress</i> , 42, S46.	E6: Kongresspublikation ¹
[15]	Yang, J. C. H., et al. 2012. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. <i>J Clin Oncol</i> , 30(18 SUPPL. 1).	E6: Kongresspublikation ¹
[16]	Yang, J. C. H., et al. 2014. Epidermal growth factor receptor (EGFR)-mediated adverse events (AES) in patients with EGFR-mutation positive (EGFR M+) non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with afatinib. <i>Support Care Cancer</i> , 22(1 SUPPL. 1), S231.	E6: Kongresspublikation ¹
¹ Es werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten präsentiert, die über die entsprechenden Vollpublikation(en) oder Studienbericht(e) hinausgehen.		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Publikation	Ausschlussgrund/ verletztes Einschluss- kriterium
[1]	Killick, E., et al. 2014. Treatment and outcome in epidermal growth factor receptor mutant non-small cell lung cancer: A retrospective audit across four NHS trusts. <i>Lung Cancer</i> , 83(SUPPL. 1), S10-S11..	E6: Kongresspublikation ¹
[2]	Popat, S., et al. 2014. Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC - A network meta-analysis. <i>Lung Cancer</i> , 85 (2), 230-238..	E1: Falsche Population
[3]	Shih, J., et al. 2009. A phase II study of BIBW 2992, a novel irreversible dual EGFR and HER2 tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations after failure of one line of chemotherapy (LUX-Lung 2). <i>J Clin Oncol</i> , 27 (15 SUPPL. 1), S410.	E6: Kongresspublikation ¹
[4]	Yang, C., et al. 2010. A phase II study of BIBW 2992 in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR/HER1 mutations (lux-lung 2). <i>Ann Oncol</i> , 21(SUPPL. 8), viii123.	E6: Kongresspublikation ¹
[5]	Yang, C., et al. 2010. A phase II study of BIBW 2992 in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations (LUX-Lung 2). <i>J Clin Oncol</i> , 28 (15 SUPPL. 1), S543.	E6: Kongresspublikation ¹
[6]	Yang, C. H., et al. 2010. A phase II study of afatinib (BIBW 2992) in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR/HER1 mutations (LUX-Lung 2). <i>J Thorac Oncol</i> , 5 (12 SUPPL. 5), S376-S377.	E6: Kongresspublikation ¹
¹ Es werden keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten präsentiert, die über die entsprechenden Vollpublikation(en) oder Studienbericht(e) hinausgehen.		

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Studienregistersuchen zum zu bewertenden Arzneimittel Afatinib wurden wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben durchgeführt und in den entsprechenden Abschnitten der Ergebnisse präsentiert. Die Suchstrategien der Suchen sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Studien wurde gemäß den in Tabelle 4-4 genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT00525148	LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 „Afatinib“ in NSCLC With EGFR Activating Mutations. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525148	E5
[2]	NCT00656136	BIBW 2992 and BSC Versus Placebo and BSC in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib (LUX-LUNG 1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656136	E1
[3]	NCT00711594	LUX-Lung 4: BIBW 2992 (Afatinib) Phase I Trial in Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients & Phase II Trial in Non Small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711594	E1
[4]	NCT00730925	Single-arm Trial of BIBW 2992 (Afatinib) in Demographically and Genotypically Selected NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730925	E5
[5]	NCT00796549	BIBW2992 (Afatinib) in Advanced (EGFR-FISH +) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796549	E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[6]	NCT01003899	A Phase II Trial of Afatinib(BIBW 2992) in Third-line Treatment for Patients With Stage IIIB/IV Adenocarcinoma of the Lung Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor[EGFR]. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003899	E1
[7]	NCT01085136	LUX-Lung 5: Afatinib (BIBW 2992) Plus Weekly Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Single Agent Chemotherapy Following Afatinib Monotherapy in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085136	E1
[8]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156545	E3
[9]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of BIBW 2992 to Treat Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415011	E5
[10]	NCT01466660	LUX-Lung 7: A Phase IIb Trial of Afatinib(BIBW2992) Versus Gefitinib for the Treatment of 1st Line EGFR Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466660	E6
[11]	NCT01480141	A Window of Opportunity Trial of Afatinib In Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480141	E5
[12]	NCT01523587	LUX-Lung 8: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW 2992) Versus Erlotinib for the Treatment of Squamous Cell Lung Cancer After at Least One Prior Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523587	E1
[13]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542437	E5
[14]	NCT01553942	Afatinib With CT and RT for EGFR-Mutant NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553942	E5
[15]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746251	E3
[16]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814553	E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[17]	NCT01853826	An Open Label Trial of Afatinib (Giotrif) in Treatment-naive (1st Line) or Chemotherapy Pre-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation(s). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853826	A5
[18]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861223	A1
[19]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932229	A1
[20]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953913	A5
[21]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044380	A5
[22]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183883	A5
[23]	NCT02208843	Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208843	A5
[24]	NCT02271906	The ATAIN Study: A Therapeutic Trial of Afatinib In the Neoadjuvant Setting. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271906	A5
WHO-ICTRP			
[25]	ACTRN12613001221741	The Effect of Afatinib on the Anti-Tumour Immune Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001221741	E5
[26]	CTRI/2014/08/004907	Single arm trial with afatinib to assess its safety in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC)harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004907	E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[27]	EUCTR2006-002814-37-FR	A phase II study of BIBW 2992 added to letrozole in patients with estrogen receptor positive hormone refractory metastatic breast cancer progressing on letrozole - -. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002814-37-FR	E1
[28]	EUCTR2007-005983-28-ES	Ensayo clínico de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan al tratamiento con erlotinib o gefitinib Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005983-28-ES	E1
[29]	EUCTR2008-001264-37-IT	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients - ND. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001264-37-IT	E5
[30]	EUCTR2008-001546-67-BE	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients - BIBW 2992 in demographically / genotypically NSCLC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001546-67-BE	E5
[31]	EUCTR2009-014563-39-DE	Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014563-39-DE	E1
[32]	EUCTR2009-015911-42-NL	Trial of BIBW 2992 (afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015911-42-NL	E5
[33]	EUCTR2009-017661-34-CZ	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017661-34-CZ	E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[34]	EUCTR2011-001814-33-SE	Afatinib vs. gefitinib in 1st line EGFR mutation +ve adenocarcinoma of the lung. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001814-33-SE	E6
[35]	EUCTR2011-004063-77-DE	Afatinib as Cancer therapy for Exocrine Pancreatic Tumours. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004063-77-DE	E1
[36]	EUCTR2012-004537-16-GB	ABLE Trial – Afatinib Before Lung surgery. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004537-16-GB	E5
[37]	JPRN-UMIN000014065	A study to examine cerebrospinal fluid transitivity and efficacy of afatinib in carcinomatous meningitis patients with non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014065	E5
[38]	JPRN-UMIN000014181	Prediction of adverse events in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer using population pharmacokinetics of afatinib. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014181	E5
[39]	JPRN-UMIN000014443	Effectiveness and feasibility of afatinib in EGFR mutated non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence. - Phase II study-. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014443	E6
[40]	JPRN-UMIN000014710	Afatinib Plus Bevacizumab After Acquired Resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutant NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014710	E1
[41]	JPRN-UMIN000014820	Phase 2 study of afatinib in advanced elderly NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014820	E5
[42]	JPRN-UMIN000014981	Phase 2 study of afatinib in patients with previously treated advanced non-sq NSCLC harboring EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014981	E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[43]	JPRN-UMIN000015414	Exploratory clinical study of first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015414	E5
[44]	JPRN-UMIN000015552	The feasibility study and biomarker research of afatinib in patients with previously treated advanced NSCLC harboring EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015552	E5
[45]	JPRN-UMIN000015568	Phase II study of EGFR-TKI rechallenge with afatinib in advanced NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation without T790M. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015568	E1
[46]	JPRN-UMIN000015582	Phase I trial of Afatinib intercalated with Carboplatin/Pemetrexed Chemotherapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015582	E1
[47]	JPRN-UMIN000015834	Phase II Study of First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015834	E6
[48]	JPRN-UMIN000015847	A phase II, biomarker study using digital PCR method in EGFR mutated, advanced lung adenocarcinoma patients treated with afatinib. WJOG8114LTR. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015847	E6
[49]	JPRN-UMIN000015944	Afatinib with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation: phase I study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015944	E2
[50]	JPRN-UMIN000016029	Phase I study of afatinib + bevacizumab for advanced NSCLC with EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016029	E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[51]	NCT00525148	LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 „Afatinib“ in NSCLC With EGFR Activating Mutations. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525148	E5
[52]	NCT00711594	LUX-Lung 4: BIBW 2992 (Afatinib) Phase I Trial in Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients & Phase II Trial in Non Small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711594	E1
[53]	NCT00993499	Trial of Continuous Once Daily Oral Treatment Using BIBW 2992 (Afatinib) Plus Sirolimus (Rapamune®) in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring an EGFR Mutation and/or Disease Progression Following Prior Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993499	E2
[54]	NCT01003899	A Phase II Trial of Afatinib(BIBW 2992) in Third-line Treatment for Patients With Stage IIIB/IV Adenocarcinoma of the Lung Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor[EGFR]. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01003899	E1
[55]	NCT01074177	Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074177	E5
[56]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01156545	E3
[57]	NCT01209650	LUX Lung Special Access Scheme Australia Named Patient Use (NPU). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209650	E1
[58]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of BIBW 2992 to Treat Lung Cancer Patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415011	E5
[59]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01542437	E5
[60]	NCT01649284	Afatinib Expanded Access Program. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649284	E5
[61]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01746251	E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[62]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01814553	E5
[63]	NCT01836341	Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01836341	E5
[64]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01861223	E1
[65]	NCT01931306	Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931306	E5
[66]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01932229	E1
[67]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953913	E5
[68]	NCT01999985	Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999985	E1
[69]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044380	E5
[70]	NCT02131259	Long-term Observation PMS for Afatinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131259	E5
[71]	NCT02145637	Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145637	E2
[72]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02183883	E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[73]	NCT02191891	BI 836845 Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191891	E2
[74]	NCT02208843	Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208843	E5
[75]	NCT02285361	GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285361	E5
EU-CTR			
[76]	2007-005983-28	Ensayo clínico de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005983-28	E1
[77]	2008-001264-37	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001264-37	E5
[78]	2008-001546-67	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001546-67	E5
[79]	2009-014563-39	Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014563-39	E1
[80]	2009-015911-42	A phase Ib open label clinical trial of continuous once daily oral treatment using BIBW 2992 plus cetuximab (Erbix®) in patients with non-small cell lung cancer with progression following prior e.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015911-42	E5
[81]	2009-017661-34	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017661-34	E5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[82]	2011-001814-33	LUX-Lung 7: A randomised, open-label Phase IIb Trial of afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001814-33	E6
[83]	2011-002380-24	LUX-Lung 8: A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002380-24	E1
[84]	2011-003608-19	Trial of afatinib (BIBW 2992) in suspected or confirmed mutant EGFR lung cancer patients unfit for chemotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003608-19	E5
[85]	2011-005215-86	A Phase ½, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of Oral CO-1686 in Patients with Previously Treated Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005215-86	E2
[86]	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Squamous Histology Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	E2
[87]	2012-004537-16	An Open Label Multi-Centre Preoperative Window of Opportunity Study of Afatinib in Stage Ia to IIb Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004537-16	E5
[88]	2013-005532-23	TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with the T790M R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005532-23	E2
[89]	2014-000370-19	TIGER-1: A Randomized, Open-Label, Phase II Study of CO-1686 or Erlotinib as First-Line Treatment of Patients with EGFR-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19	E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[90]	2014-000726-37	A phase Ib/II, multicenter, open-label study of EGF816 in combination with INC280 in adult patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000726-37	E2
[91]	2014-001237-83	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83	E2
[92]	2014-001855-22	Phase I/II study with the combination of afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001855-22	E1
[93]	2014-002238-29	Paclitaxel-trastuzumab in EGFR-mutated NSCLC patients after progression on TKI-treatment; a pilot study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002238-29	E2
PharmNet.bund - Klinische Prüfungen			
[94]	2006-002018-36-4032032	An open label phase II trial to assess the efficacy and safety of a once daily oral dose of 50 mg BIBW 2992 in two cohorts of patients with HER2-negative metastatic breast cancer after failure of no more than two chemotherapy regimen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[95]	2006-004528-35-4032436	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2992 50 mg once daily (BB) versus mFOLFOX7 alone as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[96]	2007-005983-28-4034073	Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus bestsupportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lungcancer patients failing erlotinib or gefitinib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[97]	2009-014563-39-4035960	Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[98]	2009-015476-98-4036236	LUX-Breast 1; An open label, randomised phase III trial of BIBW 2992 and vinorelbine versus trastuzumab and vinorelbine in patients with metastatic HER2-overexpressing breast cancer failing one prior trastuzumab treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[99]	2010-021415-16-4037567	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[100]	2010-024164-18-4037195	Single-arm, open-label, monocentric Phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) for the treatment of patients with HER2-positive, hormone-refractory prostate cancer after failure of treatment with docetaxel or ineligible for treatment with docetaxel. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[101]	2011-000391-34-4037484	LUX-Head & Neck 1A randomised, open-label, phase III study to evaluate the efficacy and safety of oral afatinib (BIBW 2992) versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who have progressed after platinum-based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[102]	2011-000392-14-4037480	LUX-Head & Neck 2A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of afatinib (BIBW 2992) as adjuvant therapy after chemoradiotherapy in primary unresected patients with stage III, IVa, or IVb locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[103]	2011-001765-41-4037761	Single-arm, open-label, multicentre phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) in combination with vinorelbine for the treatment of patients with metastatic breast cancer with intermediate HER2 expression (HER2 2+ by immunohistochemistry, fluorescence in-situ hybridisation (FISH) negative) after failure of first-line therapy in the metastatic setting and having been pre-treated with anthracyclines - Eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von BIBW 2992 (Afatinib) in Kombination mit Vinorelbin zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit intermediärer HER2-Expression (HER2 2+ in der Immunhistochemie, Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) negativ) nach Versagen der Erstbehandlung der metastasierenden Erkrankung und Vorbehandlung mit Anthrazyklinen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[104]	2011-001814-33-4037770	LUX-Lung 7: A randomised, open-label Phase IIb Trial of afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E6
[105]	2011-002380-24-4037901	LUX-Lung 8: A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[106]	2011-004063-77-4038426	Gemcitabine in Combination with the Oral Irreversible ErbB Inhibitor Afatinib versus Gemcitabine Alone in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: an Explorative Randomized Phase II Trial - Gemcitabin in Kombination mit dem oralen irreversiblen ErbB-Inhibitor Afatinib versus Gemcitabin allein bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom: eine explorative, randomisierte Phase II-Studie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[107]	2011-004704-38-4037857	Dual blockage with Afatinib and Trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane-anthracycline containing chemotherapy (DAFNE study). - Eine Phase II Studie zur Untersuchung der doppelten HER2-Blockade mit Afatinib und Trastuzumab in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2-positivem primärem Brustkrebs (DAFNE Studie).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 16.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT00525148	LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 „Afatinib“ in NSCLC With EGFR Activating Mutations. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00525148	E5
[2]	NCT00656136	BIBW 2992 and BSC Versus Placebo and BSC in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib (LUX-LUNG 1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656136	E1
[3]	NCT00711594	LUX-Lung 4: BIBW 2992 (Afatinib) Phase I Trial in Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients & Phase II Trial in Non Small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711594	E1
[4]	NCT00730925	Single-arm Trial of BIBW 2992 (Afatinib) in Demographically and Genotypically Selected NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730925	E1
[5]	NCT00796549	BIBW2992 (Afatinib) in Advanced (EGFR-FISH +) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796549	E1
[6]	NCT00949650	BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949650	E1
[7]	NCT00993499	Trial of Continuous Once Daily Oral Treatment Using BIBW 2992 (Afatinib) Plus Sirolimus (Rapamune®) in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring an EGFR Mutation and/or Disease Progression Following Prior Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993499	E1
[8]	NCT01003899	A Phase II Trial of Afatinib(BIBW 2992) in Third-line Treatment for Patients With Stage IIIB/IV Adenocarcinoma of the Lung Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor[EGFR]. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003899	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[9]	NCT01074177	Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074177	E1
[10]	NCT01085136	LUX-Lung 5: Afatinib (BIBW 2992) Plus Weekly Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Single Agent Chemotherapy Following Afatinib Monotherapy in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085136	E1
[11]	NCT01090011	Trial of BIBW 2992 (Afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090011	E1
[12]	NCT01121393	BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121393	E1
[13]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156545	E1
[14]	NCT01209650	LUX Lung Special Access Scheme Australia Named Patient Use (NPU). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209650	E1
[15]	NCT01288430	A Study of DS-2248, in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288430	E2
[16]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of BIBW 2992 to Treat Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415011	E1
[17]	NCT01466660	LUX-Lung 7: A Phase IIb Trial of Afatinib(BIBW2992) Versus Gefitinib for the Treatment of 1st Line EGFR Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466660	E1
[18]	NCT01480141	A Window of Opportunity Trial of Afatinib In Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480141	E4
[19]	NCT01523587	LUX-Lung 8: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW 2992) Versus Erlotinib for the Treatment of Squamous Cell Lung Cancer After at Least One Prior Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523587	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[20]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542437	E1
[21]	NCT01553942	Afatinib With CT and RT for EGFR-Mutant NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553942	E2
[22]	NCT01647711	A Study of Intermittent, High-dose Afatinib to Determine the Maximal Tolerated Dose and Assess Activity of This Dose Against Non-small Cell Lung Cancer With T790M Mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647711	E1
[23]	NCT01649284	Afatinib Expanded Access Program. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649284	E6
[24]	NCT01679405	BIBW 2992 as add-on to Gem/Cis in Advanced Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679405	E1
[25]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746251	E1
[26]	NCT01776684	Evaluation of EGFR TKI Resistance Mechanism Using Plasma DNA Analysis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776684	E4
[27]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814553	E4
[28]	NCT01836341	Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836341	E2
[29]	NCT01853826	An Open Label Trial of Afatinib (Giotrif) in Treatment-naive (1st Line) or Chemotherapy Pre-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation(s). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853826	E1
[30]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861223	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[31]	NCT01931306	Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931306	E6
[32]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932229	E1
[33]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953913	E6
[34]	NCT01999985	Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999985	E2
[35]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044380	E6
[36]	NCT02047903	GIOTRIF in First Line Therapy of Advanced NSCLC With EGFR-mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047903	E1
[37]	NCT02131259	Long-term Observation PMS for Afatinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131259	E6
[38]	NCT02145637	Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145637	E2
[39]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183883	E1
[40]	NCT02191891	BI 836845 Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191891	E1
[41]	NCT02208843	Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208843	E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[42]	NCT02271906	The ATTAIN Study: A Therapeutic Trial of Afatinib In the Neoadjuvant Setting. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271906	E4
[43]	NCT02285361	GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285361	E6
WHO-ICTRP			
[44]	ACTRN12613001221741	The Effect of Afatinib on the Anti-Tumour Immune Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001221741	E4
[45]	CTRI/2014/08/004907	Single arm trial with afatinib to assess its safety in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC)harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004907	E4
[46]	EUCTR2006-002814-37-FR	A phase II study of BIBW 2992 added to letrozole in patients with estrogen receptor positive hormone refractory metastatic breast cancer progressing on letrozole - -. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002814-37-FR	E1
[47]	EUCTR2007-005983-28-ES	Ensayo clínico de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan al tratamiento con erlotinib o gefitinib Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005983-28-ES	E1
[48]	EUCTR2008-001264-37-IT	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients - ND. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001264-37-IT	E1
[49]	EUCTR2008-001546-67-BE	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients - BIBW 2992 in demographically / genotypically NSCLC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001546-67-BE	E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[50]	EUCTR2008-005615-18-IE	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. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005615-18-IE	E1
[51]	EUCTR2009-014563-39-DE	Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014563-39-DE	E1
[52]	EUCTR2009-015911-42-NL	Trial of BIBW 2992 (afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015911-42-NL	E1
[53]	EUCTR2009-017661-34-CZ	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017661-34-CZ	E6
[54]	EUCTR2011-001814-33-SE	Afatinib vs. gefitinib in 1st line EGFR mutation +ve adenocarcinoma of the lung. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001814-33-SE	E1
[55]	EUCTR2011-004063-77-DE	Afatinib as Cancer therapy for Exocrine Pancreatic Tumours. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004063-77-DE	E1
[56]	EUCTR2012-004537-16-GB	ABLE Trial – Afatinib Before Lung surgery. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004537-16-GB	E1
[57]	JPRN-UMIN000014065	A study to examine cerebrospinal fluid transitivity and efficacy of afatinib in carcinomatous meningitis patients with non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014065	E4

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[58]	JPRN-UMIN000014181	Prediction of adverse events in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer using population pharmacokinetics of afatinib. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014181	E5
[59]	JPRN-UMIN000014443	Effectiveness and feasibility of afatinibe in EGFR mutated non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence. - Phase II study-. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014443	E6
[60]	JPRN-UMIN000014710	Afatinib Plus Bevacizumab After Acquired Resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutant NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014710	E1
[61]	JPRN-UMIN000014820	Phase 2 study of afatinib in advanced elderly NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014820	E6
[62]	JPRN-UMIN000014981	Phase 2 study of afatinib in patients with previously treated advanced non-sq NSCLC haboring EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014981	E6
[63]	JPRN-UMIN000015414	Exploratory clinical study of first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015414	E1
[64]	JPRN-UMIN000015552	The feasibility study and biomarker research of afatinib in patients with previously treated advanced NSCLC harboring EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015552	E6
[65]	JPRN-UMIN000015568	Phase II study of EGFR-TKI rechallenge with afatinib in advanced NSCLC patients haboring sensitive EGFR mutation without T790M. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015568	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[66]	JPRN-UMIN000015582	Phase I trial of Afatinib intercalated with Carboplatin/Pemetrexed Chemotherapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015582	E1
[67]	JPRN-UMIN000015834	Phase II Study of First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015834	E6
[68]	JPRN-UMIN000015847	A phase II, biomarker study using digital PCR method in EGFR mutated, advanced lung adenocarcinoma patients treated with afatinib. WJOG8114LTR. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015847	E6
[69]	JPRN-UMIN000015944	Afatinib with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation: phase I study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015944	E2
[70]	JPRN-UMIN000016029	Phase I study of afatinib + bevacizumab for advanced NSCLC with EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016029	E2
[71]	NCT00525148	LUX Lung 2 Phase II Single Arm BIBW 2992 „Afatinib“ in NSCLC With EGFR Activating Mutations. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00525148	E5
[72]	NCT00711594	LUX-Lung 4: BIBW 2992 (Afatinib) Phase I Trial in Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients & Phase II Trial in Non Small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711594	E1
[73]	NCT00993499	Trial of Continuous Once Daily Oral Treatment Using BIBW 2992 (Afatinib) Plus Sirolimus (Rapamune®) in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harbouring an EGFR Mutation and/or Disease Progression Following Prior Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993499	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[74]	NCT01003899	A Phase II Trial of Afatinib(BIBW 2992) in Third-line Treatment for Patients With Stage IIIB/IV Adenocarcinoma of the Lung Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor[EGFR]. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01003899	E1
[75]	NCT01074177	Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074177	E1
[76]	NCT01121393	BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01121393	E1
[77]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01156545	E1
[78]	NCT01209650	LUX Lung Special Access Scheme Australia Named Patient Use (NPU). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209650	E1
[79]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of BIBW 2992 to Treat Lung Cancer Patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415011	E1
[80]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01542437	E1
[81]	NCT01649284	Afatinib Expanded Access Program. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649284	E6
[82]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01746251	E1
[83]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01814553	E4
[84]	NCT01836341	Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01836341	E2
[85]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01861223	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[86]	NCT01931306	Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931306	E6
[87]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01932229	E1
[88]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953913	E6
[89]	NCT01999985	Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999985	E2
[90]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044380	E6
[91]	NCT02131259	Long-term Observation PMS for Afatinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131259	E6
[92]	NCT02145637	Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145637	E2
[93]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02183883	E1
[94]	NCT02191891	BI 836845 Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191891	E1
[95]	NCT02208843	Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208843	E6
[96]	NCT02285361	GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285361	E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
EU-CTR			
[97]	2005-005249-21	A multi-centre 3-arm randomized phase II trial of BIBF 1120 versus BIBW 2992 versus sequential administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in patients with hormone-resistant prostate cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005249-21	E1
[98]	2006-002814-37	A phase II study of BIBW 2992 added to letrozole in patients with estrogen receptor positive hormone refractory metastatic breast cancer progressing on letrozole. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002814-37	E1
[99]	2006-004528-35	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004528-35	E1
[100]	2007-005983-28	Ensayo clínico de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005983-28	E1
[101]	2008-001264-37	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001264-37	E1
[102]	2008-001546-67	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001546-67	E6
[103]	2008-005615-18	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 activ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005615-18	E1
[104]	2009-011996-59	An open label, partially randomised Phase II trial to investigate the efficacy and safety of BIBW 2992 in patients with metastatic colorectal cancer who never received prior anti-EGFR treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011996-59	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[105]	2009-014563-39	Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014563-39	E1
[106]	2009-015911-42	A phase Ib open label clinical trial of continuous once daily oral treatment using BIBW 2992 plus cetuximab (Erbix®) in patients with non-small cell lung cancer with progression following prior e.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015911-42	E1
[107]	2009-017661-34	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017661-34	E1
[108]	2011-001814-33	LUX-Lung 7: A randomised, open-label Phase IIb Trial of afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001814-33	E1
[109]	2011-003608-19	Trial of afatinib (BIBW 2992) in suspected or confirmed mutant EGFR lung cancer patients unfit for chemotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003608-19	E1
[110]	2011-004063-77	Gemcitabine in Combination with the Oral Irreversible ErbB Inhibitor Afatinib versus Gemcitabine Alone in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: an Explorative Randomized Phase II Trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004063-77	E1
[111]	2011-005215-86	A Phase ½, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of Oral CO-1686 in Patients with Previously Treated Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005215-86	E2
[112]	2011-006198-25	A Phase II, single-arm clinical trial of administration of cisplatin and 5-fluorouracil with afatinib as first-line therapy in patients with inoperable gastric or gastroesophageal junction cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006198-25	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[113]	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Squamous Histology Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	E2
[114]	2012-004537-16	An Open Label Multi-Centre Preoperative Window of Opportunity Study of Afatinib in Stage Ia to IIb Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004537-16	E4
[115]	2013-002192-18	A randomized open-label Phase II study of letrozole plus afatinib (BIBW2992) versus letrozole alone in first-line treatment of advanced ER+, HER2- postmenopausal breast cancer with low ER expression. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002192-18	E1
[116]	2013-005532-23	TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with the T790M R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005532-23	E2
[117]	2014-000370-19	TIGER-1: A Randomized, Open-Label, Phase II Study of CO-1686 or Erlotinib as First-Line Treatment of Patients with EGFR-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19	E2
[118]	2014-000726-37	A phase Ib/II, multicenter, open-label study of EGF816 in combination with INC280 in adult patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000726-37	E2
[119]	2014-001237-83	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83	E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[120]	2014-001855-22	Phase I/II study with the combination of afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001855-22	E1
PharmNet.bund - Klinische Prüfungen			
[121]	2006-002018-36-4032032	An open label phase II trial to assess the efficacy and safety of a once daily oral dose of 50 mg BIBW 2992 in two cohorts of patients with HER2-negative metastatic breast cancer after failure of no more than two chemotherapy regimen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[122]	2006-004528-35-4032436	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2992 50 mg once daily (BB) versus mFOLFOX7 alone as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[123]	2007-005983-28-4034073	Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus bestsupportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lungcancer patients failing erlotinib or gefitinib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[124]	2008-005615-18-4035422	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[125]	2009-014563-39-4035960	Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[126]	2009-015476-98-4036236	LUX-Breast 1; An open label, randomised phase III trial of BIBW 2992 and vinorelbine versus trastuzumab and vinorelbine in patients with metastatic HER2-overexpressing breast cancer failing one prior trastuzumab treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[127]	2010-021415-16-4037567	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[128]	2010-024164-18-4037195	Single-arm, open-label, monocentric Phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) for the treatment of patients with HER2-positive, hormone-refractory prostate cancer after failure of treatment with docetaxel or ineligible for treatment with docetaxel. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[129]	2011-000391-34-4037484	LUX-Head & Neck 1A randomised, open-label, phase III study to evaluate the efficacy and safety of oral afatinib (BIBW 2992) versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who have progressed after platinum-based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[130]	2011-000392-14-4037480	LUX-Head & Neck 2A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of afatinib (BIBW 2992) as adjuvant therapy after chemoradiotherapy in primary unresected patients with stage III, IVa, or IVb locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[131]	2011-001765-41-4037761	Single-arm, open-label, multicentre phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) in combination with vinorelbine for the treatment of patients with metastatic breast cancer with intermediate HER2 expression (HER2 2+ by immunohistochemistry, fluorescence in-situ hybridisation (FISH) negative) after failure of first-line therapy in the metastatic setting and having been pre-treated with anthracyclines - Eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von BIBW 2992 (Afatinib) in Kombination mit Vinorelbin zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit intermediärer HER2-Expression (HER2 2+ in der Immunhistochemie, Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) negativ) nach Versagen der Erstbehandlung der metastasierenden Erkrankung und Vorbehandlung mit Anthrazyklinen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[132]	2011-001814-33-4037770	LUX-Lung 7: A randomised, open-label Phase IIb Trial of afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[133]	2011-002380-24-4037901	LUX-Lung 8: A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[134]	2011-004063-77-4038426	Gemcitabine in Combination with the Oral Irreversible ErbB Inhibitor Afatinib versus Gemcitabine Alone in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: an Explorative Randomized Phase II Trial - Gemcitabin in Kombination mit dem oralen irreversiblen ErbB-Inhibitor Afatinib versus Gemcitabin allein bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom: eine explorative, randomisierte Phase II-Studie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[135]	2011-004704-38-4037857	Dual blockage with Afatinib and Trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane-anthracycline containing chemotherapy (DAFNE study). - Eine Phase II Studie zur Untersuchung der doppelten HER2-Blockade mit Afatinib und Trastuzumab in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2-positivem primärem Brustkrebs (DAFNE Studie).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
Clinicaltrials.gov			
[1]	NCT00656136	BIBW 2992 and BSC Versus Placebo and BSC in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib (LUX-LUNG 1). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00656136	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[2]	NCT00711594	LUX-Lung 4: BIBW 2992 (Afatinib) Phase I Trial in Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients & Phase II Trial in Non Small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00711594	E1
[3]	NCT00730925	Single-arm Trial of BIBW 2992 (Afatinib) in Demographically and Genotypically Selected NSCLC Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730925	E1
[4]	NCT00796549	BIBW2992 (Afatinib) in Advanced (EGFR-FISH +) NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796549	E1
[5]	NCT00949650	BIBW 2992 (Afatinib) Versus Chemotherapy as First Line Treatment in NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949650	E1
[6]	NCT00993499	Trial of Continuous Once Daily Oral Treatment Using BIBW 2992 (Afatinib) Plus Sirolimus (Rapamune®) in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring an EGFR Mutation and/or Disease Progression Following Prior Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993499	E1
[7]	NCT01003899	A Phase II Trial of Afatinib(BIBW 2992) in Third-line Treatment for Patients With Stage IIIB/IV Adenocarcinoma of the Lung Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor[EGFR]. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003899	E1
[8]	NCT01074177	Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074177	E1
[9]	NCT01085136	LUX-Lung 5: Afatinib (BIBW 2992) Plus Weekly Paclitaxel Versus Investigator's Choice of Single Agent Chemotherapy Following Afatinib Monotherapy in Non-small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085136	E1
[10]	NCT01090011	Trial of BIBW 2992 (Afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090011	E1
[11]	NCT01121393	BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121393	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[12]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156545	E1
[13]	NCT01209650	LUX Lung Special Access Scheme Australia Named Patient Use (NPU). ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209650	E1
[14]	NCT01288430	A Study of DS-2248, in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288430	E2
[15]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of BIBW 2992 to Treat Lung Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415011	E1
[16]	NCT01466660	LUX-Lung 7: A Phase IIb Trial of Afatinib(BIBW2992) Versus Gefitinib for the Treatment of 1st Line EGFR Mutation Positive Adenocarcinoma of the Lung. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466660	E1
[17]	NCT01480141	A Window of Opportunity Trial of Afatinib In Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480141	E4
[18]	NCT01523587	LUX-Lung 8: A Phase III Trial of Afatinib (BIBW 2992) Versus Erlotinib for the Treatment of Squamous Cell Lung Cancer After at Least One Prior Platinum Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523587	E1
[19]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542437	E1
[20]	NCT01553942	Afatinib With CT and RT for EGFR-Mutant NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553942	E2
[21]	NCT01647711	A Study of Intermittent, High-dose Afatinib to Determine the Maximal Tolerated Dose and Assess Activity of This Dose Against Non-small Cell Lung Cancer With T790M Mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647711	E1
[22]	NCT01649284	Afatinib Expanded Access Program. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649284	E6
[23]	NCT01679405	BIBW 2992 as add-on to Gem/Cis in Advanced Biliary Tract Cancer. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01679405	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[24]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746251	E1
[25]	NCT01776684	Evaluation of EGFR TKI Resistance Mechanism Using Plasma DNA Analysis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776684	E4
[26]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814553	E4
[27]	NCT01836341	Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836341	E2
[28]	NCT01853826	An Open Label Trial of Afatinib (Giotrif) in Treatment-naive (1st Line) or Chemotherapy Pre-treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation(s). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853826	E1
[29]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861223	E1
[30]	NCT01931306	Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931306	E6
[31]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932229	E1
[32]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953913	E6
[33]	NCT01999985	Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999985	E2
[34]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044380	E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[35]	NCT02047903	GIOTRIF in First Line Therapy of Advanced NSCLC With EGFR-mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047903	E1
[36]	NCT02131259	Long-term Observation PMS for Afatinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131259	E6
[37]	NCT02145637	Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145637	E2
[38]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02183883	E1
[39]	NCT02191891	BI 836845 Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191891	E1
[40]	NCT02208843	Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208843	E6
[41]	NCT02271906	The ATTAIN Study: A Therapeutic Trial of Afatinib In the Neoadjuvant Setting. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271906	E4
[42]	NCT02285361	GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285361	E6
WHO-ICTRP			
[43]	ACTRN12613001221741	The Effect of Afatinib on the Anti-Tumour Immune Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001221741	E4
[44]	CTRI/2014/08/004907	Single arm trial with afatinib to assess its safety in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC)harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/08/004907	E4

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[45]	EUCTR2006-002814-37-FR	A phase II study of BIBW 2992 added to letrozole in patients with estrogen receptor positive hormone refractory metastatic breast cancer progressing on letrozole - -. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002814-37-FR	E1
[46]	EUCTR2007-005983-28-ES	Ensayo clínico de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan al tratamiento con erlotinib o gefitinib Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lung cancer patients failing erlotinib or gefitinib. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005983-28-ES	E1
[47]	EUCTR2008-001264-37-IT	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients - ND. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001264-37-IT	E1
[48]	EUCTR2008-001546-67-BE	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients - BIBW 2992 in demographically / genotypically NSCLC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001546-67-BE	E6
[49]	EUCTR2008-005615-18-IE	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. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005615-18-IE	E1
[50]	EUCTR2009-014563-39-DE	Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-014563-39-DE	E1
[51]	EUCTR2009-015911-42-NL	Trial of BIBW 2992 (afatinib) + Cetuximab in Non-Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015911-42-NL	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[52]	EUCTR2009-017661-34-CZ	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation(s). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017661-34-CZ	E6
[53]	EUCTR2011-001814-33-SE	Afatinib vs. gefitinib in 1st line EGFR mutation +ve adenocarcinoma of the lung. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001814-33-SE	E1
[54]	EUCTR2011-004063-77-DE	Afatinib as Cancer therapy for Exocrine Pancreatic Tumours. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004063-77-DE	E1
[55]	EUCTR2012-004537-16-GB	ABLE Trial – Afatinib Before Lung surgery. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004537-16-GB	E1
[56]	JPRN-UMIN000014065	A study to examine cerebrospinal fluid transitivity and efficacy of afatinib in carcinomatous meningitis patients with non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014065	E4
[57]	JPRN-UMIN000014181	Prediction of adverse events in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer using population pharmacokinetics of afatinib. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014181	E5
[58]	JPRN-UMIN000014443	Effectiveness and feasibility of afatinibe in EGFR mutated non-small cell lung cancer patients with postoperative recurrence. - Phase II study-. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014443	E6
[59]	JPRN-UMIN000014710	Afatinib Plus Bevacizumab After Acquired Resistance to EGFR-TKI in EGFR-mutant NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014710	E1
[60]	JPRN-UMIN000014820	Phase 2 study of afatinib in advanced elderly NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014820	E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[61]	JPRN-UMIN000014981	Phase 2 study of afatinib in patients with previously treated advanced non-sq NSCLC harboring EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014981	E6
[62]	JPRN-UMIN000015414	Exploratory clinical study of first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015414	E1
[63]	JPRN-UMIN000015552	The feasibility study and biomarker research of afatinib in patients with previously treated advanced NSCLC harboring EGFR mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015552	E6
[64]	JPRN-UMIN000015568	Phase II study of EGFR-TKI rechallenge with afatinib in advanced NSCLC patients harboring sensitive EGFR mutation without T790M. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015568	E1
[65]	JPRN-UMIN000015582	Phase I trial of Afatinib intercalated with Carboplatin/Pemetrexed Chemotherapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015582	E1
[66]	JPRN-UMIN000015834	Phase II Study of First-Line Afatinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015834	E6
[67]	JPRN-UMIN000015847	A phase II, biomarker study using digital PCR method in EGFR mutated, advanced lung adenocarcinoma patients treated with afatinib. WJOG8114LTR. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015847	E6
[68]	JPRN-UMIN000015944	Afatinib with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation: phase I study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015944	E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[69]	JPRN-UMIN000016029	Phase I study of afatinib + bevacizumab for advanced NSCLC with EGFR mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016029	E2
[70]	NCT00711594	LUX-Lung 4: BIBW 2992 (Afatinib) Phase I Trial in Advanced Non Small Cell Lung Cancer Patients & Phase II Trial in Non Small Cell Lung Cancer Patients Failing Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711594	E1
[71]	NCT00993499	Trial of Continuous Once Daily Oral Treatment Using BIBW 2992 (Afatinib) Plus Sirolimus (Rapamune®) in Patients With Non-small Cell Lung Cancer Harboring an EGFR Mutation and/or Disease Progression Following Prior Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00993499	E1
[72]	NCT01003899	A Phase II Trial of Afatinib(BIBW 2992) in Third-line Treatment for Patients With Stage IIIB/IV Adenocarcinoma of the Lung Harboring Wild-type Epidermal Growth Factor Receptor[EGFR]. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01003899	E1
[73]	NCT01074177	Understanding Mechanisms of Acquired Resistance to BIBW2992. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074177	E1
[74]	NCT01121393	BIBW 2992 (Afatinib) vs Gemcitabine-cisplatin in 1st Line Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01121393	E1
[75]	NCT01156545	BIBW 2992 Plus Simvastatin vs. BIBW 2992 in Previously Treated Patients With Advanced Non-adenocarcinomatous NSCLC. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01156545	E1
[76]	NCT01209650	LUX Lung Special Access Scheme Australia Named Patient Use (NPU). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01209650	E1
[77]	NCT01415011	Efficacy and Safety Study of BIBW 2992 to Treat Lung Cancer Patients. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415011	E1
[78]	NCT01542437	Treatment With BIBW 2992, Irreversible Inhibitor of EGFR and HER-2 in Non Small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01542437	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[79]	NCT01649284	Afatinib Expanded Access Program. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649284	E6
[80]	NCT01746251	Adjuvant Afatinib in Stage I-III NSCLC With EGFR Mutation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01746251	E1
[81]	NCT01814553	ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01814553	E4
[82]	NCT01836341	Afatinib In Combination With Cisplatin Or Carboplatin + Pemetrexed In Patients With EGFR-Mutant Lung Cancers Undergoing Definitive Chemoradiation. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01836341	E2
[83]	NCT01861223	Afatinib Plus Nimotuzumb for NSCLC. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01861223	E1
[84]	NCT01931306	Expanded Access Study of Afatinib in Treatment-naive or Chemotherapy Pre-treated Patients With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01931306	E6
[85]	NCT01932229	An Open Label Study of BIBW 2992/Afatinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Pre-treated With Erlotinib or Gefitinib. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01932229	E1
[86]	NCT01953913	Afatinib (BIBW 2992) in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With EGFR Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953913	E6
[87]	NCT01999985	Phase I Trial of Afatinib (BIBW 2992) and Dasatinib in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01999985	E2
[88]	NCT02044380	Afatinib in Patients With Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02044380	E6
[89]	NCT02131259	Long-term Observation PMS for Afatinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131259	E6

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[90]	NCT02145637	Phase I Study of the Combination of Afatinib and Ruxolitinib in Patients With Treatment-refractory Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145637	E2
[91]	NCT02183883	Deciphering Afatinib Response and Resistance With INtratour Heterogeneity. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02183883	E1
[92]	NCT02191891	BI 836845 Plus Afatinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191891	E1
[93]	NCT02208843	Afatinib as Second-line Therapy for Lung Cancer With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02208843	E6
[94]	NCT02285361	GIOTRIF rPMS in Korean Patients With NSCLC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285361	E6
EU-CTR			
[95]	2005-005249-21	A multi-centre 3-arm randomized phase II trial of BIBF 1120 versus BIBW 2992 versus sequential administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in patients with hormone-resistant prostate cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005249-21	E1
[96]	2006-002814-37	A phase II study of BIBW 2992 added to letrozole in patients with estrogen receptor positive hormone refractory metastatic breast cancer progressing on letrozole. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002814-37	E1
[97]	2006-004528-35	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004528-35	E1
[98]	2007-005983-28	Ensayo clínico de fase IIb/III, aleatorizado, doble ciego con BIBW 2992 frente a placebo, ambos asociados a tratamiento de soporte, en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón que fracasan EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005983-28	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[99]	2008-001264-37	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992(Tovok) in EGFR FISH positive non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001264-37	E1
[100]	2008-001546-67	A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in demographically and genotypically selected non-small cell lung cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001546-67	E6
[101]	2008-005615-18	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 activ.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005615-18	E1
[102]	2009-011996-59	An open label, partially randomised Phase II trial to investigate the efficacy and safety of BIBW 2992 in patients with metastatic colorectal cancer who never received prior anti-EGFR treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011996-59	E1
[103]	2009-014563-39	Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014563-39	E1
[104]	2009-015911-42	A phase Ib open label clinical trial of continuous once daily oral treatment using BIBW 2992 plus cetuximab (Erbitux®) in patients with non-small cell lung cancer with progression following prior e.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015911-42	E1
[105]	2009-017661-34	An open label trial of afatinib (Giotrif) in treatment-naive (1st line) or chemotherapy pre-treated patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017661-34	E1
[106]	2011-001814-33	LUX-Lung 7: A randomised, open-label Phase IIb Trial of afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001814-33	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[107]	2011-003608-19	Trial of afatinib (BIBW 2992) in suspected or confirmed mutant EGFR lung cancer patients unfit for chemotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003608-19	E1
[108]	2011-004063-77	Gemcitabine in Combination with the Oral Irreversible ErbB Inhibitor Afatinib versus Gemcitabine Alone in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: an Explorative Randomized Phase II Trial. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004063-77	E1
[109]	2011-005215-86	A Phase ½, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Preliminary Efficacy Study of Oral CO-1686 in Patients with Previously Treated Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005215-86	E2
[110]	2011-006198-25	A Phase II, single-arm clinical trial of administration of cisplatin and 5-fluorouracil with afatinib as first-line therapy in patients with inoperable gastric or gastroesophageal junction cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006198-25	E1
[111]	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Squamous Histology Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19	E2
[112]	2012-004537-16	An Open Label Multi-Centre Preoperative Window of Opportunity Study of Afatinib in Stage Ia to Iib Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004537-16	E4
[113]	2013-002192-18	A randomized open-label Phase II study of letrozole plus afatinib (BIBW2992) versus letrozole alone in first-line treatment of advanced ER+, HER2- postmenopausal breast cancer with low ER expression. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002192-18	E1
[114]	2013-005532-23	TIGER-2: A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Oral CO 1686 as 2nd Line EGFR-Directed TKI in Patients with Mutant EGFR Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with the T790M R.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005532-23	E2

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[115]	2014-000370-19	TIGER-1: A Randomized, Open-Label, Phase II Study of CO-1686 or Erlotinib as First-Line Treatment of Patients with EGFR-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000370-19	E2
[116]	2014-000726-37	A phase Ib/II, multicenter, open-label study of EGF816 in combination with INC280 in adult patients with EGFR mutated non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000726-37	E2
[117]	2014-001237-83	A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY OF TRASTUZUMAB EMTANSINE IN PATIENTS WITH HER2 IHC-POSITIVE, LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WHO HAVE RECEIVED AT LEAST ONE PRIOR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001237-83	E2
[118]	2014-001855-22	Phase I/II study with the combination of afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001855-22	E1
PharmNet.bund - Klinische Prüfungen			
[119]	2006-002018-36-4032032	An open label phase II trial to assess the efficacy and safety of a once daily oral dose of 50 mg BIBW 2992 in two cohorts of patients with HER2-negative metastatic breast cancer after failure of no more than two chemotherapy regimen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[120]	2006-004528-35-4032436	A multicenter, randomized, open label phase II trial evaluating the efficacy and safety of mFOLFOX7 plus weekly alternating sequential oral administration of BIBF 1120 250 mg twice daily and BIBW 2992 50 mg once daily (BB) versus mFOLFOX7 alone as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[121]	2007-005983-28-4034073	Phase IIb/III randomized, double-blind trial of BIBW 2992 plus bestsupportive care (BSC) versus placebo plus BSC in non small cell lungcancer patients failing erlotinib or gefitinib. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[122]	2008-005615-18-4035422	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[123]	2009-014563-39-4035960	Phase III randomized trial of BIBW 2992 plus weekly paclitaxel versus Investigator's choice of chemotherapy following BIBW 2992 monotherapy in non-small cell lung cancer patients failing previous erlotinib or gefitinib treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[124]	2009-015476-98-4036236	LUX-Breast 1; An open label, randomised phase III trial of BIBW 2992 and vinorelbine versus trastuzumab and vinorelbine in patients with metastatic HER2-overexpressing breast cancer failing one prior trastuzumab treatment. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[125]	2010-021415-16-4037567	Randomised phase II study of afatinib alone or in combination with vinorelbine versus investigator's choice of treatment in patients with HER2-positive breast cancer with progressive brain metastases after trastuzumab or lapatinib based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[126]	2010-024164-18-4037195	Single-arm, open-label, monocentric Phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) for the treatment of patients with HER2-positive, hormone-refractory prostate cancer after failure of treatment with docetaxel or ineligible for treatment with docetaxel. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[127]	2011-000391-34-4037484	LUX-Head & Neck 1A randomised, open-label, phase III study to evaluate the efficacy and safety of oral afatinib (BIBW 2992) versus intravenous methotrexate in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma who have progressed after platinum-based therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[128]	2011-000392-14-4037480	LUX-Head & Neck 2A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of afatinib (BIBW 2992) as adjuvant therapy after chemoradiotherapy in primary unresected patients with stage III, IVa, or IVb locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[129]	2011-001765-41-4037761	Single-arm, open-label, multicentre phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) in combination with vinorelbine for the treatment of patients with metastatic breast cancer with intermediate HER2 expression (HER2 2+ by immunohistochemistry, fluorescence in-situ hybridisation (FISH) negative) after failure of first-line therapy in the metastatic setting and having been pre-treated with anthracyclines - Eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von BIBW 2992 (Afatinib) in Kombination mit Vinorelbin zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit intermediärer HER2-Expression (HER2 2+ in der Immunhistochemie, Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) negativ) nach Versagen der Erstbehandlung der metastasierenden Erkrankung und Vorbehandlung mit Anthrazyklinen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[130]	2011-001814-33-4037770	LUX-Lung 7: A randomised, open-label Phase IIb Trial of afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation positive advanced adenocarcinoma of the lung. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[131]	2011-002380-24-4037901	LUX-Lung 8: A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1
[132]	2011-004063-77-4038426	Gemcitabine in Combination with the Oral Irreversible ErbB Inhibitor Afatinib versus Gemcitabine Alone in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: an Explorative Randomized Phase II Trial - Gemcitabin in Kombination mit dem oralen irreversiblen ErbB-Inhibitor Afatinib versus Gemcitabin allein bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom: eine explorative, randomisierte Phase II-Studie. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund/ verletztes Einschlusskriterium
[133]	2011-004704-38-4037857	Dual blockage with Afatinib and Trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane-anthracycline containing chemotherapy (DAFNE study). - Eine Phase II Studie zur Untersuchung der doppelten HER2-Blockade mit Afatinib und Trastuzumab in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2-positivem primärem Brustkrebs (DAFNE Studie).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 17.02.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E1

Anhang 4-E: 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 4-177 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 4-177 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-177 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie LUX-Lung 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestimmung der Wirksamkeit von Afatinib anhand der ORR (CR und PR, RECIST 1.0) bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC Stadium III oder IV (UICC 6. Auflage), 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	Durch Amendments zum Prüfplan wurden folgende für die Methodik relevante Änderungen vorgenommen: <u>Amendment 1 (01. August 2008)</u> <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 Zweitlinienpatienten in separaten Kohorten als auch kombiniert zu einer insgesamt Analyse <u>Amendment 2 (17. Dezember 2008)</u> <ul style="list-style-type: none"> Reduzierung der Startdosis von 50 mg auf 40 mg für neu aufgenommene Erst- und Zweitlinienpatienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Amendment 3 (30. April 2009)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten mit ILD <u>Amendment 4 (12. Mai 2010)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss der begleitenden Behandlung mit P-gp-Inhibitoren/-Induktoren
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologisch bestätigte Diagnose von NSCLC im Stadium IIIB (mit Pleuraerguss) oder Stadium IV. • eine EGFR-Mutation innerhalb von Exon 18 bis Exon 21 (bestätigt durch DNA-Sequenzierung von NSCLC-Tumorgewebe). • Fehlgeschlagene Vorbehandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapielinie. In der zweiten Stufe konnten auch Erstlinienpatienten aufgenommen werden. • Mindestens eine Tumorerkrankung, die mit CT oder MRT genau vermessen werden kann und deren längster Durchmesser zumindest in einer Dimension ≥ 20 mm (konventionelles CT) oder ≥ 10 mm (Spiral-CT) beträgt. • Männliche und weibliche Patienten über 18 Jahren. • Lebenserwartung von mindestens drei Monaten. • Schriftliche Einverständniserklärung entsprechend der ICH-GCP Standards. • ECOG-PS 0, 1 oder 2. <u>Ausschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mehr als eine zytotoxische Chemotherapie für relapsiertes oder metastasiertes NSCLC. • 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. • Einnahme von Erlotinib (Tarceva[®]), Gefitinib (Iressa[®]) oder irgendeinem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anderen EGFR-hemmenden kleinen Molekül oder Antikörper.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasen im Gehirn, die symptomatisch waren; Patienten mit behandelten, asymptomatischen Gehirnmastasen können eingeschlossen werden, wenn ≥ 4 Wochen stabil sind und keine Steroide oder antiepileptische Therapie nötig ist. • Signifikante oder kürzliche gastrointestinale Störungen mit Durchfall als ein Hauptsymptom, z. B. Morbus Chron, Malassimilation oder CTCAE-Grad >2 Durchfall unabhängig von der Ätiologie vor Behandlungsbeginn. • 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. • Andere bösartige Tumore (mit Ausnahme des weißen Hautkrebs und lokal begrenzter Zervixkarzinome) innerhalb der letzten fünf Jahre diagnostiziert. • Strahlentherapie innerhalb der letzten zwei Wochen vor Verabreichung des Testmedikaments. • Patienten mit einer schwerwiegenden, aktiven Infektion (d. h. antibiotische, antimykotische oder virostatische Medikation erforderlich). • Patienten mit bekannter HIV-, aktiver Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion. • Bekannter oder vermuteter aktiver Drogen- oder Alkoholmissbrauch. • Zeugungsfähige Frauen und Männer, die während der Studie keine medizinisch akzeptierbare Verhütungsmethode anwenden möchten. • Schwangere oder stillende Frauen. • Patienten, die nicht die Auflagen des Protokolls erfüllen. • Frühere klinisch signifikante oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unkontrollierte Herz-Kreislaufkrankung einschließlich kongestives Herzversagen, Angina, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörung, einschließlich New York Heart Association (NYHA) Stadium III.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ejektionsfraktion der linken Herzkammer im Ruhezustand durch MUGA Scan oder Echokardiografie mit weniger als 50% gemessen. • QTc Intervall >0.47 Sekunden. • Vorbehandlung mit Anthracyclinen mit einer kumulativen Dosis Doxorubicin (oder äquivalent) von >400 mg/m². • ANC <1.500/mm³. • Thrombozytenzahl <100.000/mm³. • Bilirubin >1.5 mg/dL (>26µmol/L, SI unit equivalent). • AST oder ALT ≥ der dreifach erhöhten Obergrenze der Normalwerte (falls im Zusammenhang mit Lebermetastasen ≥ der fünffach erhöhten Obergrenze der Normalwerte). • Kreatininkonzentration im Serum ≥ der 1,5-fachen Obergrenze der Normalwerte oder errechnete/gemessene Kreatinin-Clearance ≤45 mL/min. • Patienten mit bekannter, präexistenter ILD (Amendment 3 – s. o.). • Notwendige Behandlung mit einer nicht erlaubten Begleitmedikation, die im Protokoll in den Restriktionen bezüglich der Begleitmedikationen gelistet ist (Amendment 4 – s. o.).
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> 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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		werden. Dies erfolgt gemäß eines vorher spezifizierten und im Protokoll definierten Dosis-Anpassungsplans, welcher auf der Einstufung der UE gemäß CTCAE, Version 3, basiert.
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"> • ORR (gemäß RECIST-Kriterien 1.0) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitskontrolle: CR, PR, SD (gemäß RECIST-Kriterien 1.0) • Zeit bis zum objektiven Ansprechen auf die 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 Zweitlinienpatienten 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 Zweitlinienpatienten aufgenommen. In der zweiten Stufe war das Ziel die 80 neu aufgenommenen Patienten gleichmäßig auf Erstlinien- und Zweitlinienpatienten aufzuteilen. Es wurde dafür aber keine explizite Quote ausgegeben.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Am Ende der ersten Stufe wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt nachdem die 40 Zweitlinienpatienten mindestens einen 4 Wochen Zyklus durchlaufen hatten. 16 der 40 Zweitlinienpatienten 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 Zweitlinien-

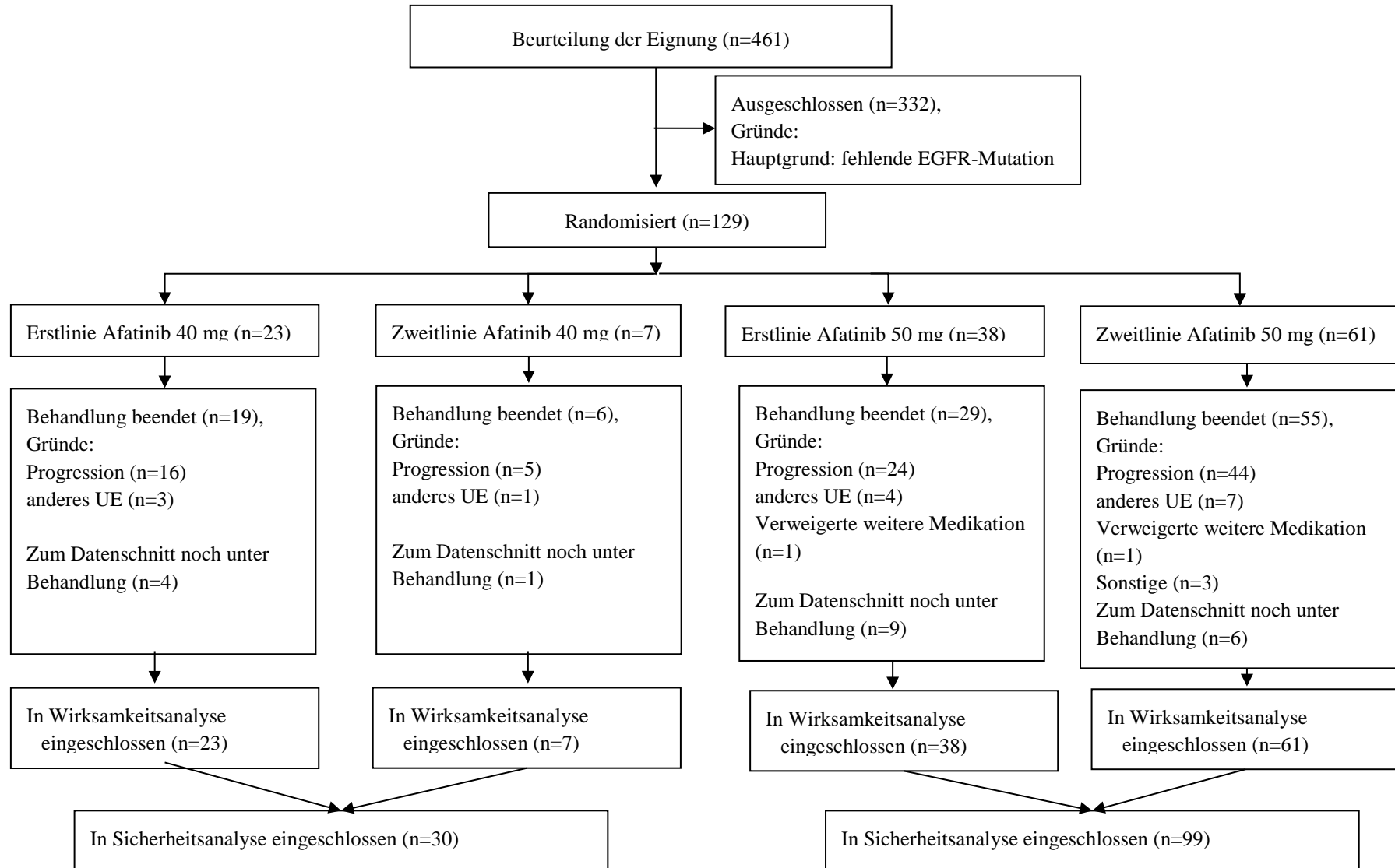
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten (55%). Das objektive Ansprechen basierte hierfür auf der Einschätzung der Prüfarzte. Mutmaßliches Ansprechen wurde regelmäßig durch BI überprüft.</p> <p>Ein Patient konnte nach Diskussion zwischen dem klinischen Monitor und dem Prüfarzt von der Studie ausgeschlossen werden.</p> <p>Studienabbruch des Patienten, falls:</p> <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 zweier vorhergehender Dosisreduktionen • 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
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	<p>a) Die Probanden/Patienten sowie</p> <p>b) die Prüfarzte und durchführenden Studienmitarbeiter waren nicht verblindet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) Das zentral befundende Imaging Zentrum war verblindet.
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 RECIST 1.0) mit 95%-Clopper-Pearson-KI nach Einschätzung der Prüfer sowie zentraler und unabhängiger Beurteilung. Darstellung der Übereinstimmung zwischen der zentralen sowie der Prüfer Beurteilung. <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Deskriptive Auswertungen für</p> <ul style="list-style-type: none"> Krankheitskontrolle: Patienten, deren beste RECIST 1.0 Bewertung CR, PR oder SD ist. 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. 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kaplan-Meier-Schätzer und 95%-KI (mit Greenwood`s Standardfehler Schätzer) für präspezifizierte Zeitpunkte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 ○ Seltene (auch alle multiplen Mutationen mit Ausnahme von L858R + Del 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. Zweitlinien-Therapie • 50 mg vs. 40 mg Startdosis
-	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	<p>Gescreente Patienten: 461 Aufgenommen in Studie: 129 <u>Startdosis 40 mg:</u> a) keine Randomisierung,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	aufgenommen: 30 Patienten (23 Erstlinien- und 7 Zweitlinienpatienten) b) 30 Patienten c) 30 Patienten <u>Startdosis 50 mg:</u> a) keine Randomisierung, aufgenommen: 99 Patienten (38 Erstlinien- und 61 Zweitlinienpatienten) b) 99 Patienten c) 99 Patienten
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: 03. März 2009 1. Interimsbericht: 08. Juni 2010 (Datenschnitt: 25. Februar 2010) 2. Interimsbericht: 06. Dezember 2011 (Datenschnitt: 06. April 2011)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch nicht beendet. Weiterführung der Studie
a: nach CONSORT 2010.		
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl); AST: Aspartat-Aminotransferase; BI: Boehringer Ingelheim; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Del 19: Deletion im Exon 19; DNA: Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); GCP: Good Clinical Practice; HIV: Human Immunodeficiency Virus (humanes Immundefizienz-Virus); ICH: International Conference on Harmonisation; ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); KI: Konfidenzintervall; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; MRT: Magnetresonanztomografie; MUGA: Multigated Acquisition (gategaten Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie); NSCLC: Non-Small-Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); NYHA: New York Heart Association; ORR: Overall Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); P-gp: P-glycoprotein (P-Glykoprotein); PR: Partial Response (partielles Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); SI: Système International d'unités; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011)

Tabelle 4-178 (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 Erstlinien-Therapie 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. Auflage), bei denen eine aktivierende EGFR-Mutation vorliegt.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, offene, aktivkontrollierte, 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung der Analyse der QLQ-C30 und QLQ-LC13 Daten für eine umfassendere Charakterisierung der Behandlungseffekte auf die Anzeichen und Symptome des NSCLC. • 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> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologisch bestätigte Diagnose eines Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB (mit zytologisch nachgewiesenem, malignem Pleura- oder Perikarderguss) oder im Stadium IV (nach UICC 6. Auflage). Patienten mit gemischter Histologie sind zulässig, wenn ein Adenokarzinom die vorherrschende Histologie ist. • EGFR-Mutation bestätigt durch zentrale Laboranalyse von biopsiertem Tumormaterial • Messbare Krankheit gemäß RECIST 1.1 • ECOG-PS 0-1 • Alter ≥ 18 Jahre • Lebenserwartung von mindestens drei Monaten • Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach ICH-GCP Richtlinien <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vergangen sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühere Behandlung mit auf EGFR zielenden kleinen Molekülen oder Antikörpern • Strahlentherapie oder chirurgischer Eingriff (außer Biopsie) innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung • 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]) • Jede andere gegenwärtige oder in den letzten fünf Jahren diagnostizierte Krebserkrankung (außer nicht melanomatöser Hautkrebs und Zervixkarzinom <i>in situ</i>) • Bekannte präexistente ILD • Bedeutsame oder kürzlich akute gastrointestinale Beschwerden mit Diarrhö als ein Hauptsymptom • Klinisch relevante kardiovaskuläre Abnormalitäten in den letzten sechs Monaten vor der Randomisierung • Ruhe-Ejektionsfraktion der linken Herzkammer von weniger als 50% • Jede andere Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes entweder die Sicherheit des Patienten gefährdet oder mit der Evaluation der Sicherheit des Medikamentes interferieren würde • Anzahl von Neutrophilen <1.500/mm³ • Thrombozytenzahl <100.000/mm³ • Kreatinin-Clearance <60 mL/min oder Serumkreatin >1,5-fach der oberen Grenze des Normalwertes • Bilirubin >1,5-fach der oberen Grenze des Normalwertes • AST oder ALT >3-fach der oberen Grenze des Normalwertes (wenn bedingt durch Lebermetastasen >5-fach der oberen Grenze des Normalwertes) • Gebärfähige Frauen oder zeugungsfähige Männer, die keine medizinisch akzeptable Methode der Kontrazeption während der Studie einsetzen wollen • Schwangerschaft oder Stillzeit • Patienten, die nicht zur Compliance mit dem Protokoll fähig sind

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Hepatitis B oder C Infektion oder bekannter Träger des HI-Virus • Bekannt oder vermuteter Drogen- oder Alkoholmissbrauch • Bedarf an Behandlung mit ausgeschlossener Begleitmedikation • Jede Kontraindikation für eine Therapie mit Pemetrexed, Cisplatin oder Dexamethason • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Afatinib oder sonstige Bestandteile der Studienmedikation • 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.	<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 Dosisverringern auf (gegebenenfalls) 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, inakzeptablen UE oder Auftreten anderer Gründe, die einen Abbruch nötig machen.</p> <p><u>Cisplatin+Pemetrexed:</u> Einmal täglich eine zehnmünütige intravenöse Infusion 500 mg/m² Pemetrexed. Am Tag 1 eines jeden Zyklus 10 Minuten nach der Pemetrexed-Infusion einer zweistündigen Infusion von 75 mg/m² Cisplatin. Jeder Zyklus dauert 21 Tage. Patienten erhalten maximal sechs Zyklen.</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 Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR gemäß RECIST-Kriterien 1.1 • Krankheitskontrolle gemäß RECIST-Kriterien 1.1 • OS • Tumorschrumpfung • Gewichtsänderung bezogen auf die Baseline • Änderung des ECOG-PS bezogen auf die

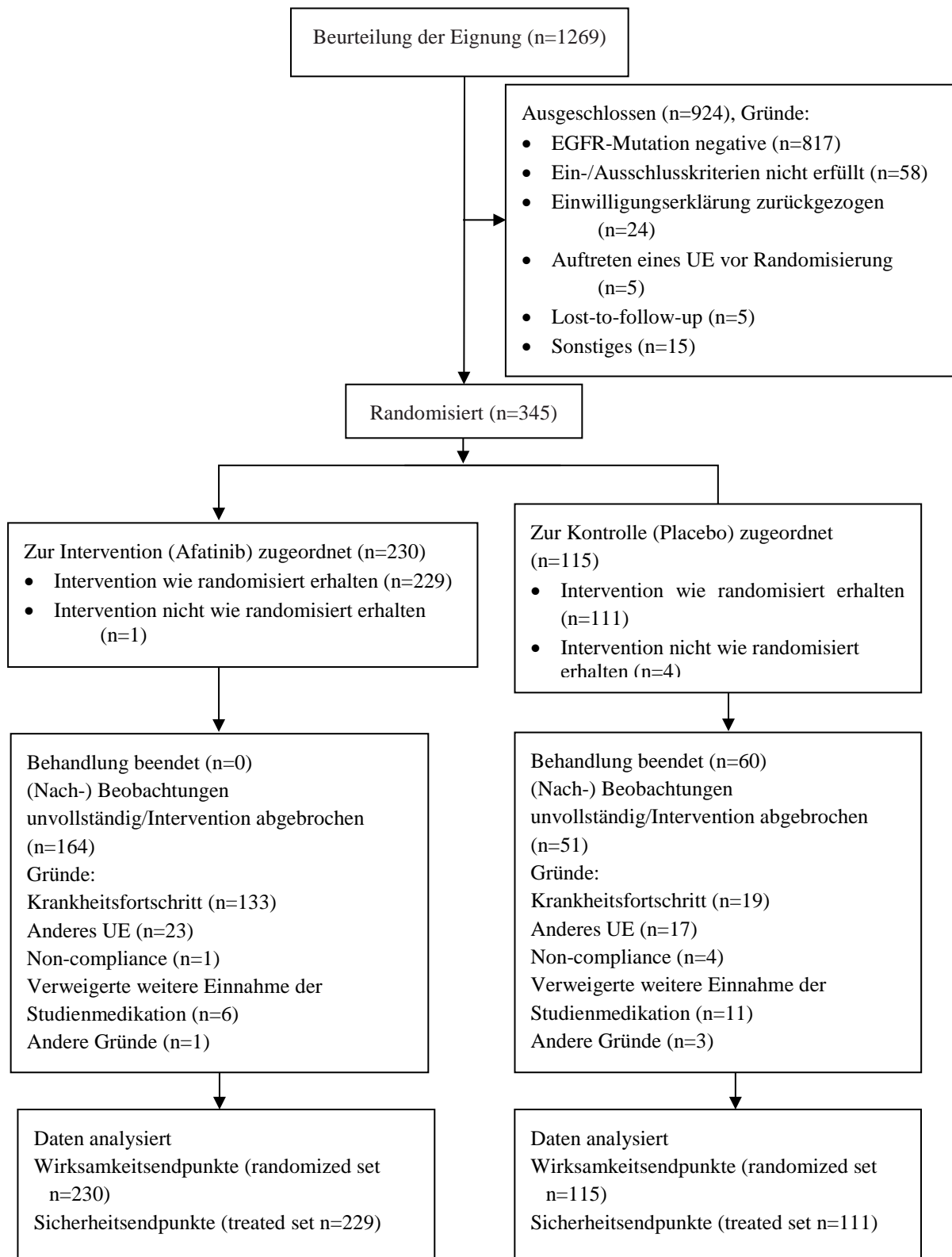
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL gemessen mit den standardisierten Fragebögen der EORTC QLQ-C30 und dem Lungenkrebsmodul EORTC QLQ-LC13. Endpunkte Husten (QLQ-LC13 Frage 1), Dyspnoe (QLQ-LC13 Fragen 3-5, QLQ-C30 Frage 8) und Schmerzen (QLQ-C30 Fragen 9 und 19, QLQ-LC13 Fragen 10-12). • 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Protokollverletzung • Diagnose ILD • UE, das Therapieabbruch 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/seltene) 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	<u>Analysepopulationen:</u> <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) <u>Primärer Endpunkt:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Logrank-Test (zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05) stratifiziert nach EGFR-Mutation (L858R/Del 19/seltene) und Ethnizität (asiatisch/nicht asiatisch).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stratifizierte logistische Regression der ORR und DCR • nichtstratifizierte logistische Regression der ORR und DCR 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/seltene) • 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/seltene) • 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] • 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)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Rauchverhalten (niemals geraucht/<15 Packungsjahre und beendet >1 Jahr vor Diagnose/ andere) • 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 Chemotherapie-Arms 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, Datum des Berichts (Primäranalyse PFS): 18. Februar 2013, Datum des Berichts (OS-Analyse): 22. April 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Analysis of Covariance; AST: Aspartat-Aminotransferase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DCR: Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate); Del 19: Deletion im Exon 19; DMC: Data Monitoring Committee; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; GCP: Good Clinical Practice; HIV: Human Immunodeficiency Virus (humanes Immundefizienz-Virus); HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); ICH: International Conference on Harmonisation; ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; NSCLC: Non-Small-Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ORR: Overall Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); q. d.: quaque die (einmal täglich); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; T790M: Substitution von Threonin (T) gegen Methionin (M) an Aminosäureposition 790 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 20; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b)

Tabelle 4-179 (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 Erstlinien-Therapie 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 (09. 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 (09. 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 der 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 präspezifizierten 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	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p data-bbox="906 286 1118 315"><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul data-bbox="954 327 1394 1055" style="list-style-type: none"> • Pathologisch bestätigte Diagnose eines Adenokarzinom der Lunge im Stadium IIIB (wet) (mit zytologisch nachgewiesenem, malignem Pleura- oder Perikarderguss) oder im Stadium IV (UICC 6. Auflage). Patienten mit gemischter Histologie sind zulässig, wenn ein Adenokarzinom die vorherrschende Histologie ist. • EGFR-Mutation, bestätigt durch zentrale Laboranalyse von biopsiertem Tumormaterial • Messbare Krankheit gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 • ECOG-PS 0-1 • Alter ≥ 18 Jahre • Lebenserwartung von mindestens drei Monaten • Einverständniserklärung zur Studienteilnahme nach ICH-GCP Richtlinien <p data-bbox="906 1106 1126 1135"><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul data-bbox="954 1146 1401 2002" style="list-style-type: none"> • Frühere Chemotherapie wegen rezidiertem und/oder metastasiertem NSCLC. Neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie ist erlaubt, wenn seit dem Ende der Chemotherapie und der Randomisierung mindestens 12 Monate vergangen sind. • Frühere Behandlung mit auf EGFR zielenden kleinen Molekülen oder Antikörpern. • Strahlentherapie oder chirurgischer Eingriff (außer Biopsie) innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung. • 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]). • Jede andere gegenwärtige oder in den letzten fünf Jahren diagnostizierte Krebserkrankung (außer nicht melanomatöser

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hautkrebs und Zervikalkarzinom <i>in situ</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte präexistente ILD. • Bedeutsame oder kürzlich akute gastrointestinale Beschwerden mit Diarrhö als ein Hauptsymptom. • Klinisch relevante kardiovaskuläre Abnormalitäten in den letzten sechs Monaten vor der Randomisierung. • Ruhe-Ejektionsfraktion der linken Herzkammer von weniger als 50%. • Jede andere Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes entweder die Sicherheit des Patienten gefährdet oder mit der Evaluation der Sicherheit des Medikamentes interferieren würde. • Anzahl von Neutrophilen <1.500/mm³ • Thrombozytenzahl <100.000/mm³ • Kreatinin-Clearance <60 mL/min oder Serumkreatin >1,5-fache der oberen Grenze des Normalwertes • Bilirubin >1,5-fache der oberen Grenze des Normalwertes • AST oder ALT >3-fache der oberen Grenze des Normalwertes (wenn bedingt durch Lebermetastasen >5-fache der oberen Grenze des Normalwertes) • Gebärfähige Frauen oder zeugungsfähige Männer, die keine medizinisch akzeptable Methode der Kontrazeption während der Studie einsetzen wollen. • Schwangerschaft oder Stillzeit. • Patienten, die nicht zur Compliance mit dem Protokoll fähig sind. • Aktive Hepatitis B oder C Infektion oder bekannter Träger des HI-Virus. • Bekannter oder vermuteter Drogen- oder Alkoholmissbrauch. • Bedarf an Behandlung mit ausgeschlossener Begleitmedikation • Jede Kontraindikation für eine Therapie mit Gemcitabin, Cisplatin oder Dexamethason. • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Afatinib oder sonstige Bestandteile der Studienmedikation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Einnahme anderer experimenteller Medikation innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Oligonationale, multizentrische Studie mit 36 Zentren in drei Ländern Asiens (China, Südkorea, Thailand)
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Afatinib:</u></p> <p>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) 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>Cisplatin+Gemcitabin:</u></p> <p>Intravenöse Infusion von Gemcitabin (1000 mg/m²) gefolgt von Cisplatin (75 mg/m²) an Tag 1 und Gemcitabin (1000 mg/m²) an Tag 8 in jedem Zyklus. Ein Zyklus besteht aus 21 Tagen. Die Patienten sollen sechs 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

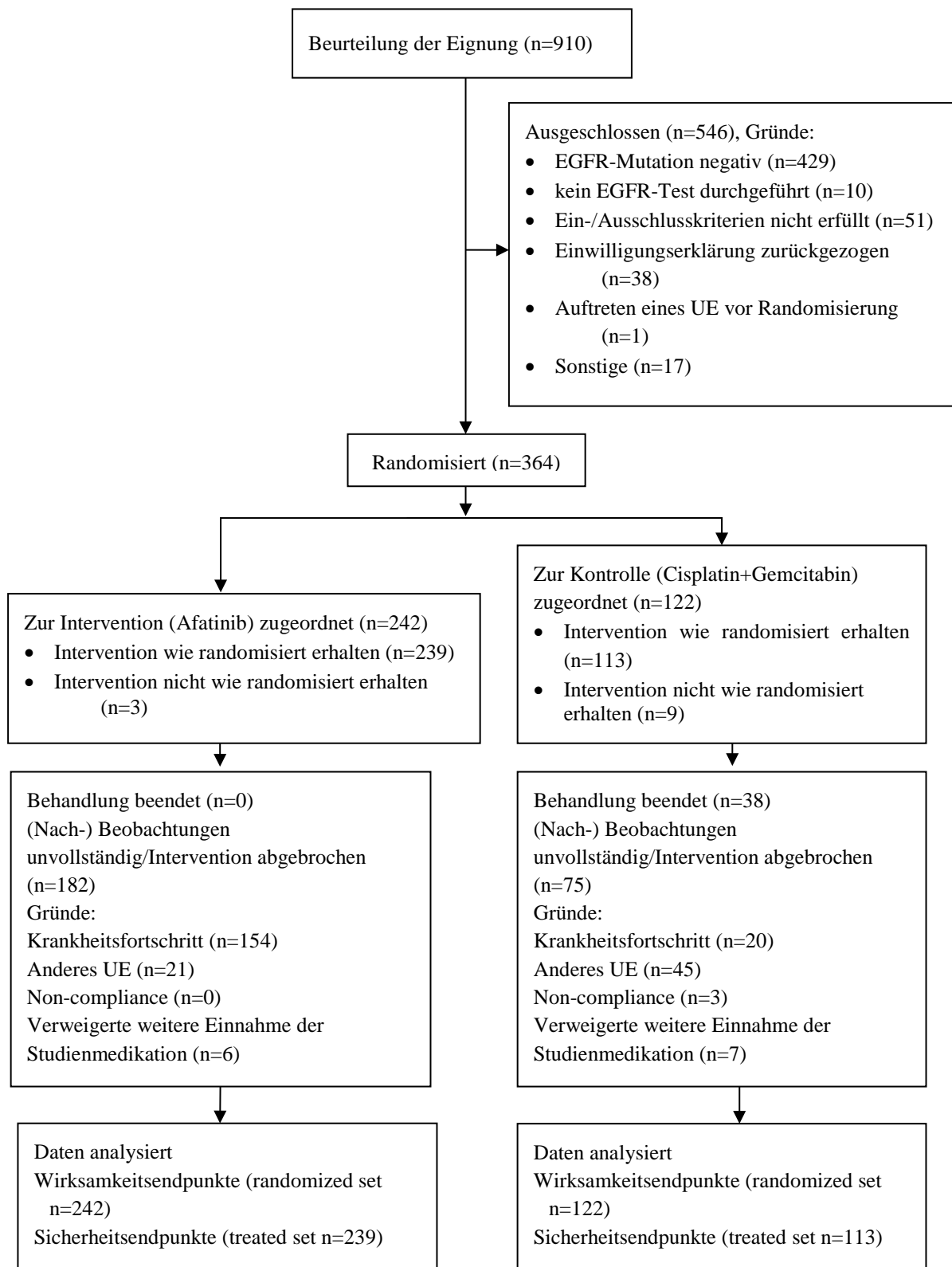
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lungenkrebsmodul QLQ-LC13. Endpunkte Husten (QLQ-LC13 Frage 1), Dyspnoe (QLQ-LC13 Fragen 3-5, QLQ-C30 Frage 8) und Schmerzen (QLQ-C30 Fragen 9 und 19, QLQ-LC13 Fragen 10-12)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik von Afatinib • Sicherheit 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 Cisplatin+Gemcitabin-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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose ILD • UE, das Therapieabbruch 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, seltene)
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/seltene)</p> <p><u>Analyse sekundärer Key-Endpunkte:</u> Bei signifikantem Unterschied zwischen Treatment- und Kontrollarm bezüglich des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>primären Endpunkts, wurden zusätzlich statistische Tests für die sekundären Key-Endpunkte durchgeführt. Zur Vermeidung des Typ 1 Fehlers, wurde ein geschlossenes Testverfahren verwendet bei dem jeder sekundärer Key-Endpunkt nur dann konfirmatorisch 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/seltene) 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, seltene) • Rauchverhalten (niemals geraucht/<15 Packungsjahre und beendet >1 Jahr vor Diagnose/andere) • Baseline Gehirnmastasen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation (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: a) 242 Patienten b) 239 Patienten c) 242 Patienten Cisplatin+Gemcitabin-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, Datum des Berichts (Primäranalyse PFS): 24. April 2013, Datum des Berichts (OS-Analyse): 25. Juli 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Analysis of Covariance; AST: Aspartat-Aminotransferase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); Del 19: Deletion im Exon 19; DMC: Data Monitoring Committee; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; GCP: Good Clinical Practice; HIV: Human Immunodeficiency Virus (humanes Immundefizienz-Virus); HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); ICH: International Conference on Harmonisation; ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; NSCLC: Non-Small-Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ORR: Overall Response Rate (objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD: Progressive Disease (progressive Erkrankung); PFS: Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben); PR: Partial Response (partielleres Ansprechen); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); q. d.: quaque die (einmal täglich); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stable Disease (stabile Erkrankung); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; TSAP: Trial Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan); UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union for International Cancer Control</p>		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013e)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte 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:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. 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 sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. 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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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 4-180 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die LUX-Lung 3 Studie

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

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → 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 **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja **unklar** **nein**

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.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenzen erfolgte computergestützt (IVRS oder IWRS). Es wurde eine computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe vorgenommen. Die Studie ist aufgrund der inhärenten Unterschiede in der Verabreichung der Studienmedikation (Afatinib: orale Tabletteneinnahme; Chemotherapie: Infusion) als offen anzusehen. Die Feststellung des PFS und ORR erfolgte verblindet. Die Gruppenzuteilung war bis zum Schließen der Datenbank verdeckt. 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.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Cross-over, Folgetherapien

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben 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 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Aspekte vor.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es erfolgte eine zentrale und unabhängige Begutachtung.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Aspekte vor.

Endpunkt: Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie besondere Nebenwirkungen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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):

niedrig hoch

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 4-181 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die LUX-Lung 6 Studie

Studie: LUX-Lung 6

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere 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

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → 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 **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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 **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja **unklar** **nein**

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.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenzen erfolgte computergestützt (IVRS oder IWRS). Es wurde eine computergenerierte Zuteilung zu einer Behandlungsgruppe vorgenommen. Die Studie ist aufgrund der inhärenten Unterschiede in der Verabreichung der Studienmedikation (Afatinib: orale Tabletteneinnahme; Chemotherapie: Infusion) als offen anzusehen. Die Feststellung des PFS und ORR erfolgte verblindet. Die Gruppenteilung war bis zum Schließen der Datenbank verdeckt. 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.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Cross-over, Folgetherapien

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben 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 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Aspekte vor.

Endpunkt: Objektive Ansprechrates**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es erfolgte eine zentrale und unabhängige Begutachtung.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es lagen keine, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Aspekte vor.

Endpunkt: Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen aus den Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-LC13

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde unverblindet erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie besondere Nebenwirkungen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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):

niedrig hoch

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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte 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 Anzeichen 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:

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 kodierten 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 Anzeichen 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 behandelnden Personen**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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. 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 behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung 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 dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen 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. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

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.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene 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: _____

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen 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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

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.

Begründung für die Einstufung:
