

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

Vom 8. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. April 2014 (BAnz AT 20.05.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Afatinib wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Afatinib

Beschluss vom: 8. Mai 2014

In Kraft getreten am: 8. Mai 2014

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed:

- a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:
Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
- b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
- c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:
Hinweis für einen geringeren Nutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten^{1,2,3,4}:

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)	Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)	Intervention vs. Kontrolle
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	Monate Median [95%-KI]	Monate Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert AD⁵
Subgruppe: EGFR- Mutation Del19	N = 113	N = 57	
1. Datenschnitt (9. Februar 2012)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [18,79; n.b.]	0,58 [0,31; 1,07] p = 0,075
2. Datenschnitt (21. Januar 2013)	31,57 [k.A.]	21,13 [k.A.]	0,55 [0,36; 0,85] p = 0,006 AD: 10,44 Monate
Subgruppe: EGFR- Mutation L858R	N = 91	N = 47	
1. Datenschnitt (9. Februar 2012)	n.b. [17,71; n.b.]	n.b. [21,2; n.b.]	1,77 [0,84; 3,76] p = 0,130
2. Datenschnitt (21. Januar 2013)	27,17 [k.A.]	n.b. [k.A.]	1,30 [0,76; 2,23] p = 0,332
Subgruppe: andere EGFR-Mutationen	N = 26	N = 11	
1. Datenschnitt (9. Februar 2012)	15,41 [7,49; 24,90]	19,65 [6,77; n.b.]	1,99 [0,66; 6,01] p = 0,213
2. Datenschnitt (21. Januar 2013)	15,93 [k.A.]	n.b. [k.A.]	3,08 [1,04; 9,15] p = 0,034

¹ Daten für die Zielpopulation der Studie LUX-Lung 3 aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-41), dem EPAR und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

² In die Studie eingeschlossen waren noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 bis 1.

³ Soweit nicht anders angegeben, sind Ergebnisse zum ersten Datenschnitt (09.02.2012) dargestellt.

⁴ Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation. Subgruppen nach EGFR-Mutationsstatus werden dargestellt, wenn für zumindest eine Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts ein Beleg für eine Interaktion vorlag (p-Wert des Interaktionstests <0,05).

⁵ Angabe der absoluten Differenz nur bei statistisch signifikanten Ergebnissen (p < 0,05).

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)	Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)	Intervention vs. Kontrolle		
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)					
PFS	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95%-KI] p-Wert AD ⁵
Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	113	13,70 [k.A.] 67 (59,3 %)	57	5,55 [k.A.] 35 (61,4 %)	0,28 [0,18; 0,44] p < 0,0001 AD: 8,15 Monate
Subgruppe: EGFR-Mutation L858R	91	10,84 [k.A.] 63 (69,2 %)	47	8,11 [k.A.] 26 (55,3 %)	0,73 [0,46; 1,17] p = 0,1871
Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	26	2,76 [k.A.] 22 (84,6 %)	11	9,92 [k.A.] 8 (72,7 %)	1,89 [0,84; 4,28] p = 0,1198
Verbesserung der Symptomatik: EORTC QLQ-LC13					
Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	N	Patienten mit Ereignissen ⁶ n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI] ⁷ p-Wert AD ⁵
Dyspnoe					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19 oder L858R</i>	195	83 (42,6 %)	96	21 (21,9 %)	0,51 [0,34; 0,78] p = 0,002 AD: 20,7 %
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	23	6 (26,1 %)	11	5 (45,5 %)	1,75 [0,68; 4,55] p = 0,249
Bluthusten	218	24 (11,0 %)	107	11 (10,3 %)	0,93 [0,48; 1,82] p = 0,842
Husten	218	121 (55,5 %)	105	38 (36,2 %)	0,65 [0,49; 0,86] p = 0,003 AD: 19,3 %
Schmerzen (Arm/Schulter)	218	66 (30,3 %)	107	19 (17,8 %)	0,59 [0,37; 0,93] p = 0,022 AD: 12,5 %

⁶ Responderanalyse: Anteil der Patienten, die während des Studienverlaufs im Mittel über alle Zeitpunkte, zu denen sie den Fragebogen ausgefüllt haben, eine Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert erreicht haben.

⁷ Ereignisanteil Afatinib / Chemotherapie; Kehrwerte der Effektschätzer und der KI-Grenzen zur Veranschaulichung der Effektrichtung im Vergleich mit Operationalisierung „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“; Werte <1 zugunsten von Afatinib.

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	N	Patienten mit Ereignissen ⁶ n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI] ⁷ p-Wert AD ⁵
Schmerzen (Brust)	218	91 (41,7 %)	107	36 (33,6 %)	0,81 [0,59; 1,10] p = 0,171
Schmerzen (andere)	207	66 (31,9 %)	98	30 (30,6 %)	0,96 [0,67; 1,37] p = 0,824
Haarausfall	218	20 (9,2 %)	107	6 (5,6 %)	0,61 [0,25; 1,47] p = 0,274
Mundschmerzen	216	16 (7,4 %)	106	9 (8,5 %)	1,15 [0,52; 2,50] p = 0,733
Periphere Neuropathie	218	22 (10,1 %)	107	9 (8,4 %)	0,83 [0,40; 1,75] p = 0,630
Schluckbeschwerden	218	17 (7,8 %)	107	12 (11,2 %)	1,43 [0,71; 2,94] p = 0,310
Verbesserung der Symptomatik: EORTC QLQ-C30					
Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	N	Patienten mit Ereignissen ⁶ n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI] ⁷ p-Wert AD ⁵
Dyspnoe					
<i>Subgruppe: EGFR- Mutation Del19 oder L858R</i>	195	89 (45,6 %)	96	26 (27,1 %)	0,59 [0,41; 0,85] p = 0,005 AD: 18,5 %
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	23	5 (21,7 %)	11	5 (45,5 %)	2,08 [0,76; 5,88] p = 0,152
Fatigue	218	77 (35,3 %)	107	27 (25,2 %)	0,71 [0,49; 1,04] p = 0,077
Schlaflosigkeit	218	100 (45,9 %)	106	40 (37,7 %)	0,82 [0,62; 1,09] p = 0,178
Schmerzen	218	74 (33,9 %)	107	30 (28,0 %)	0,83 [0,58; 1,18] p = 0,292
Appetitverlust	218	64 (29,4 %)	107	27 (25,2 %)	0,86 [0,58; 1,27] p = 0,442
Diarrhö	218	11 (5,0 %)	107	16 (15,0 %)	2,94 [1,43; 6,25] p = 0,004 AD: -10 %

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignissen ⁶ n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					RR [95%-KI]⁷ p-Wert AD⁵
Übelkeit und Erbrechen	218	48 (22,0 %)	107	9 (8,4 %)	0,38 [0,19; 0,75] p = 0,005 AD: 13,6 %
Verstopfung	218	69 (31,7 %)	106	25 (23,6 %)	0,75 [0,50; 1,11] p = 0,144
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: EORTC QLQ-LC13					
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	N	Monate⁸ Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95%-KI]⁹ p-Wert AD⁵
Dyspnoe					
<i>Subgruppe: EGFR- Mutation Del19 oder L858R</i>	204	96 (47,1 %)	104	61 (58,7 %)	0,55 [0,40; 0,77] p < 0,001 AD: -11,6 %
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	26	22 (84,6 %)	11	6 (54,5 %)	2,37 [0,96; 5,85] p = 0,055
Bluthusten	230	n.b. 45 (19,6 %)	115	n.b. 11 (9,6 %)	1,75 [0,89; 3,43] p = 0,101
Husten	230	n.b. [15,2; n.b.] 78 (33,9 %)	115	8,0 [4,44; n.b.] 44 (38,3 %)	0,60 [0,41; 0,87] p = 0,007 AD: -4,4 %
Schmerzen (Arm/Schulter)	230	10,4 [k.A.] 109 (47,4 %)	115	n.b. 43 (37,4 %)	0,94 [0,65; 1,34] p = 0,721
Schmerzen (Brust)	230	n.b. 79 (34,3 %)	115	8,3 [k.A.] 45 (39,1 %)	0,65 [0,44; 0,94] p = 0,023 AD: -4,8 %
Schmerzen (andere)	230	4,9 [k.A.] 129 (56,1 %)	115	6,2 [k.A.] 49 (42,6 %)	1,09 [0,78; 1,52] p = 0,621
Haarausfall	230	3,5 [k.A.] 154 (67 %)	115	1,7 [k.A.] 77 (67 %)	0,61 [0,46; 0,81] p < 0,001 AD: 1,8 Monate

⁸ Keine Angaben zu medianen Zeiten für Subgruppen der Gesamtpopulation.

⁹ Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert.

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)	N	Monate⁸ Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95%-KI]⁹ p-Wert AD⁵
Mundschmerzen	230	0,8 [k.A.] 194 (84,3 %)	115	2,9 [k.A.] 68 (59,1 %)	2,47 [1,86; 3,28] p < 0,001 AD: -2,1 Monate AD: 25,2 %
Periphere Neuropathie	230	2,9 [k.A.] 155 (67,4 %)	115	5,1 [k.A.] 64 (55,7 %)	1,24 [0,92; 1,67] p = 0,156
Schluckbeschwerden	230	2,8 [k.A.] 142 (61,7 %)	115	10,4 [k.A.] 43 (37,4 %)	1,85 [1,31; 2,61] p < 0,001 AD: -7,6 Monate AD: 24,3 %
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: EORTC QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	N	Monate⁸ Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95%-KI]⁹ p-Wert AD⁵
Dyspnoe					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19 oder L858R</i>	204	68 (33,3 %)	104	52 (50,0 %)	0,39 [0,27; 0,56] p < 0,001 AD: -16,7 %
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	26	15 (57,7 %)	11	3 (27,3 %)	2,84 [0,82; 9,83] p = 0,086
Fatigue					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19</i>	113	72 (63,7 %)	57	45 (78,9 %)	0,55 [0,37; 0,80] p = 0,002 AD: -15,2 %
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation L858R</i>	91	52 (57,1 %)	47	27 (57,4 %)	0,69 [0,43; 1,11] p = 0,122
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	26	22 (84,6 %)	11	8 (72,7 %)	1,56 [0,69; 3,51] p = 0,282
Schlaflosigkeit	230	9,7 [k.A.] 114 (49,6 %)	115	20,5 [k.A.] 45 (39,1 %)	1,00 [0,70; 1,43] p = 0,993

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	N	Monate⁸ Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	HR [95%-KI]⁹ p-Wert AD⁵
Schmerzen	230	4,2 [2,79; 5,59] 144 (62,6 %)	115	3,09 [2,17; 3,98] 72 (62,6 %)	0,82 [0,62; 1,10] p = 0,191
Appetitverlust	230	3,8 [k.A.] 136 (59,1 %)	115	2,8 [k.A.] 69 (60,0 %)	0,84 [0,62; 1,13] p = 0,241
Diarrhö	230	0,8 [k.A.] 208 (90,4 %)	115	13,7 [k.A.] 30 (26,1 %)	7,74 [5,15; 11,63] p < 0,001 AD: -12,9 Monate AD: 64,3 %
Übelkeit und Erbrechen	230	7,4 [k.A.] 123 (53,5 %)	115	2,1 [k.A.] 74 (64,3 %)	0,55 [0,40; 0,74] p < 0,001 AD: 5,3 Monate AD: -10,8 %
Verstopfung	230	14,1 [k.A.] 102 (44,3 %)	115	7,6 [k.A.] 48 (41,7 %)	0,73 [0,51; 1,04] p = 0,077
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Verbesserung der Lebensqualität: EORTC QLQ-C30					
Verbesserung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI] p-Wert AD⁵
Globaler Gesundheitsstatus	218	57 (26,1 %)	107	22 (20,6 %)	0,79 [0,51; 1,22] p = 0,278
Emotionale Funktion	218	77 (35,3 %)	107	35 (32,7 %)	0,93 [0,67; 1,28] p = 0,644
Kognitive Funktion	218	38 (17,4 %)	107	17 (15,9 %)	0,91 [0,54; 1,54] p = 0,728
Körperliche Funktion					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19</i>	107	29 (27,1 %)	56	5 (8,9 %)	0,33 [0,13; 0,81] p = 0,015 AD: 18,2 %
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation L858R</i>	88	20 (22,7 %)	40	4 (10,0 %)	0,44 [0,16; 1,20] p = 0,110
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	23	4 (17,4 %)	11	3 (27,3 %)	1,56 [0,42; 5,88] p = 0,502

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)		Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Verbesserung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)					RR [95%-KI] p-Wert AD⁵
Rollenfunktion	218	65 (29,8 %)	107	28 (26,2 %)	0,88 [0,60; 1,28] p = 0,498
Soziale Funktion	217	62 (28,6 %)	107	30 (28,0 %)	0,98 [0,68; 1,43] p = 0,920
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität: EORTC QLQ-C30					
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	N	Monate Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Monate Median [95%-KI] Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95%-KI] p-Wert AD⁵
Globaler Gesundheitsstatus	230	3,5 [k.A.] 142 (61,7 %)	115	3,8 [k.A.] 65 (56,5 %)	1,01 [0,75; 1,37] p = 0,930
Emotionale Funktion	230	11,1 [k.A.] 112 (48,7 %)	115	8,5 [k.A.] 45 (39,1 %)	0,93 [0,65; 1,32] p = 0,677
Kognitive Funktion	230	4,9 [k.A.] 142 (61,7 %)	115	3,1 [k.A.] 68 (59,1 %)	0,77 [0,57; 1,04] p = 0,086
Körperliche Funktion					
<i>Subgruppe: EGFR- Mutation Del19</i>	113	57 (50,4 %)	57	39 (68,4 %)	0,49 [0,32; 0,74] p < 0,001 AD: -18 %
<i>Subgruppe: EGFR- Mutation L858R</i>	91	58 (63,7 %)	47	25 (53,2 %)	0,85 [0,53; 1,36] p = 0,492
<i>Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen</i>	26	20 (76,9 %)	11	6 (54,5 %)	1,98 [0,79; 4,94] p = 0,137
Rollenfunktion	230	2,9 [k.A.] 152 (66,1 %)	115	2,4 [k.A.] 70 (60,9 %)	0,93 [0,70; 1,24] p = 0,617
Soziale Funktion	230	4,8 [k.A.] 133 (57,8 %)	115	3,5 [k.A.] 62 (53,9 %)	0,97 [0,71; 1,31] p = 0,823
EQ-5D					
Keine auswertbaren Ergebnisse verfügbar.					

Endpunkt	Interventionsgruppe (Afatinib)	Kontrollgruppe (Cisplatin + Pemetrexed)	Intervention vs. Kontrolle
Nebenwirkungen			
Patienten mit Ereignissen	n (%) N = 229	n (%) N = 111	
UE	229 (100 %)	109 (98,2 %)	
SUE	66 (28,8 %)	25 (22,5 %)	
UE mit CTCAE Grad 3 oder 4	139 (60,7 %)	63 (56,8 %)	
Therapieabbruch aufgrund UE	32 (14,0 %)	17 (15,3 %)	
UE mit CTCAE Grad 3, die in ≥ 5 % aller Patienten einer Behandlungsgruppe auftraten			
Diarrhö	34 (14,8 %)	2 (1,8 %)	
Hautausschlag	30 (13,1 %)	0 (0,0 %)	
Nagelveränderung (Paronychie)	26 (11,4 %)	0 (0,0 %)	
Fatigue	5 (2,2 %)	11 (9,9 %)	
Neutropenie	2 (0,9 %)	18 (16,2 %)	
Leukopenie	1 (0,4 %)	9 (8,1 %)	

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. HR: Hazard Ratio. N: Anzahl ausgewerteter Patienten. n: Anzahl Patienten mit Ereignis. n.b.: nicht berechenbar. k.A.: keine Angabe. KI: Konfidenzintervall. HR: Hazard Ratio. RR: Relatives Risiko. UE: unerwünschtes Ereignis. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Zusammenfassende Übersicht¹⁰:

Endpunkt	Patientengruppe	Vorteil bzw. Nachteil von Afatinib¹¹
Mortalität		
Gesamtüberleben	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil
	Subgruppe: Andere EGFR-Mutationen	Nachteil
Morbidität		
PFS	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil
Dyspnoe (beide Fragebögen und jeweils beide Operationalisierungen)	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19 oder L858R	Vorteil
Husten (beide Operationalisierungen)	Gesamtpopulation	Vorteil
Schmerzen in Arm/Schulter (Verbesserung)	Gesamtpopulation	Vorteil
Schmerzen in Brust (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Vorteil
Haarausfall (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Vorteil
Fatigue (Zeit bis zur Verschlechterung)	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil
Übelkeit und Erbrechen (beide Operationalisierungen)	Gesamtpopulation	Vorteil
Mundschmerzen (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Nachteil
Schluckbeschwerden (Zeit bis zur Verschlechterung)	Gesamtpopulation	Nachteil
Diarrhö (beide Operationalisierungen)	Gesamtpopulation	Nachteil
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Körperliche Funktion (beide Operationalisierungen)	Subgruppe: EGFR-Mutation Del19	Vorteil

¹⁰ Dargestellt werden Endpunkte der Studie LUX-Lung 3, bei denen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorlagen.

¹¹ Vergleich mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib
- oder*
- Gemcitabin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Gefitinib oder Erlotinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:

Anzahl: ca. 530 - 3630 Patienten, davon:

a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19:

Anzahl: ca. 320 - 2180 Patienten

b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R:

Anzahl: ca. 120 - 830 Patienten

c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen:

Anzahl: ca. 90 - 620 Patienten

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

Anzahl: ca. 70 - 1180 Patienten

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

Anzahl: ca. 40 - 170 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Giotrif® (Wirkstoff: Afatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. März 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Afatinib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Vor Beginn einer Behandlung mit Afatinib sollte regelhaft der EGFR-Mutationsstatus vorliegen. Die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus muss in einer qualitätsgesicherten Laboreinrichtung und mit einem validierten und robusten Verfahren erfolgen, um falsch negative oder falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

4. Therapiekosten

Zusammenfassende Darstellung für die Patientengruppen 1), 2) und 3)¹²:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Afatinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹²				
Gefitinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Erlotinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemcitabin (Monotherapie)	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

¹² Maßgeblich ist die für die jeweilige Patientengruppe bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ¹³ (mg)	Verbrauch pro Behandlungstag nach Wirkstärke	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365 Tabletten mit 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹²				
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365 Tabletten mit 250 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365 Tabletten mit 150 mg
Gemcitabin (Monotherapie)	1000 mg/m ² KOF	1 890 mg	2 x 1000 mg	78 Durchstechflaschen mit 1000 mg
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin (Spanne)	75 - 100 mg/m ² KOF	141,75 - 189 mg	1 x 100 mg + 1x 50 mg bis 2 x 100 mg	17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Vinorelbin	25 - 30 mg/m ² KOF	47,25 - 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit 10 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m ² KOF	2 362,5 mg	2 x 1000 mg + 2 x 200 mg	68 Durchstechflaschen mit 1000 mg + 68 Durchstechflaschen mit 200 mg
Docetaxel	75 mg/m ² KOF	141,75 mg	1 x 160 mg	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Paclitaxel	175 mg/m ² KOF	330,75 mg	1 x 300 mg + 2 x 30 mg	17 Durchstechflaschen mit 300 mg + 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² KOF	945 mg	2 x 500 mg	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

¹³ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m²

Kosten:**Kosten der Arzneimittel**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹⁴	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Afatinib	3 231,89 €	3 048,79 € [1,80 € ¹⁵ ; 181,30 € ¹⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹²		
Gefitinib	3 458,64 €	3 262,59 € [1,80 € ¹⁵ ; 194,25 € ¹⁶]
Erlotinib	2 887,67 €	2 663,71 € [1,80 € ¹⁵ ; 222,16 € ¹⁶]
Gemcitabin (Monotherapie)	74,21 €	69,41 € [1,80 € ¹⁵ ; 3,00 € ¹⁶]
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum		
Cisplatin	83,74 € (100 mg)	72,73 € [1,80 € ¹⁵ ; 9,21 € ¹⁶]
	47,37 € (50 mg)	43,84 € [1,80 € ¹⁵ ; 1,73 € ¹⁶]
Vinorelbin	152,31 € (50 mg)	143,80 € [1,80 € ¹⁵ ; 6,71 € ¹⁶]
	39,25 € (10 mg)	36,11 € [1,80 € ¹⁵ ; 1,34 € ¹⁶]
Gemcitabin	74,21 € (1000 mg)	69,41 € [1,80 € ¹⁵ ; 3,00 € ¹⁶]
	28,68 € (200 mg)	26,04 € [1,80 € ¹⁵ ; 0,84 € ¹⁶]
Docetaxel	1 554,98 €	1 357,68 € [1,80 € ¹⁵ ; 195,50 € ¹⁶]
Paclitaxel	1 281,62 € (300 mg)	1 219,52 € [1,80 € ¹⁵ ; 60,3 € ¹⁶]
	138,05 € (30 mg)	130,22 € [1,80 € ¹⁵ ; 6,03 € ¹⁶]
Pemetrexed	2 533,24 €	2 077,28 € [1,80 € ¹⁵ ; 454,16 € ¹⁶]

¹⁴ Stand Lauer-Taxe: 1. April 2014¹⁵ Rabatt nach § 130 SGB V¹⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung ¹⁷	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum				
Cisplatin	Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag ¹⁸	93,10 €	17	158,27 €
	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag ¹⁹	34,48 € bzw. 22,51 €	17	175,85 € - 272,70 €
Paclitaxel	Prämedikation: Dexamethason 40 mg/Tag, oral ²⁰	112,40 €	17	95,54 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v. ²¹	55,41 €	17	28,26 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v. ²²	13,03 €	17	44,30 €
Pemetrexed	Prämedikation: Dexamethason 8 mg/Tag, oral ²³	72,01 €	51	73,45 €
	Folsäure 350 - 1000 µg/Tag, oral ²⁴	12,00 €	365	43,80 € - 109,50 €
	Vitamin B12 1000 µg/Tag, i.m. ²⁵	36,11 €	6	2,17 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Afatinib	39 743,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie¹²	
Gefitinib	39 694,85 €
Erlotinib	32 408,47 €
Gemcitabin (Monotherapie)	5 413,98 €

¹⁷ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V)

¹⁸ Apothekenabgabepreis: 102,36 €, 10 x 500 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 17 Flaschen

¹⁹ Apothekenabgabepreis: 39,88 €, 10 x 1000 ml bzw. 25,92 €, 10 x 500 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 51 - 85 Flaschen

²⁰ Apothekenabgabepreis: 123,05 €, 8 mg teilbar (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 85 Tabletten

²¹ Apothekenabgabepreis: 59,92 €, 100 x 2 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 51 Ampullen

²² Apothekenabgabepreis: 15,02 €, 5 x 5 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 17 Ampullen

²³ Apothekenabgabepreis: 79,18 €, 4 mg (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 102 Tabletten

²⁴ Apothekenabgabepreis: 13,90 €, 0,4 mg (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 - 912,5 Tabletten

²⁵ Apothekenabgabepreis: 41,77 €, 100 x 1 ml (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2014); Jahresdurchschnittsverbrauch: 6 Ampullen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum	
Cisplatin (Spanne)	1 981,69 € - 2 472,82 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	334,12 € - 430,97 €
Vinorelbin	4 889,20 € - 6 116,94 €
Gemcitabin	6 490,60 €
Docetaxel	23 080,56 €
Paclitaxel	25 159,32 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	168,10 €
Pemetrexed	70 627,52 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	119,42 € - 185,12 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Gemcitabin (Monotherapie)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	3	39	3 081 €
Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	2	34	2 686 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	2	34	2 686 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II. Inkrafttreten

1. **Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 8. Mai 2014 in Kraft.**
2. **Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2015 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 8. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken