

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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**

Vom 5. November 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	16
4. Verfahrensablauf.....	16

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Afatinib als Wirkstoff des Arzneimittels Giotrif[®] wurde erstmals am 15. November 2013 in den Verkehr gebracht. In seiner Sitzung am 08. Mai 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Afatinib gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 15. Mai 2015 befristet.

Am 13. Mai 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel, § 8 Nummer 5 Verfahrensordnung des G-BA, wonach die erforderlichen Nachweise spätestens am Tag des Fristablaufs vorzulegen sind, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Afatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers

des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Afatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Afatinib (Giotrif®) gemäß Fachinformation:

„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.“

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Afatinib zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:

Für Patienten ohne Vorbehandlung:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus
 - oder*
 - 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 Arzneimittel-Richtlinie)
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
 - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Docetaxel oder Pemetrexed

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Afatinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bevacizumab, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin

Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet ordnungsfähig im Off-Label-Use:
Carboplatin

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Afatinib: Beschluss vom 8. Mai 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 30. Juni 2014): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ordnungsfähig sind:

Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten, was angesichts definierter Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zählt eine Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib oder Erlotinib nach den vorliegenden Leitlinien und Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten zum Therapiestandard.

Daneben kommt für Patienten mit NSCLC in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand grundsätzlich eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie in Betracht, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung 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 (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet; teils wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei ECOG-PS 2 als Option empfohlen, teils werden diesbezüglich keine Aussagen getroffen. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse, die explizit dieser Fragestellung nachgeht, spricht für diese Therapieoption auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 (Mörth C, Valachis A. 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* 2014; 84 (3): 209-14.). Insbesondere für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie, die aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und zuvor noch nicht mit einem EGFR-TKI behandelt worden sind, wird, bei limitierter Evidenz aus klinischen Studien für diese Therapiesituation, eine Behandlung mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib oder Erlotinib in den Leitlinien einhellig empfohlen. Dabei geht aus den Leitlinienempfehlungen keine Präferenz für einen der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren hervor.

Eine weitere Chemotherapie, nach einer Platin-basierten Chemotherapie in der Vortherapie, wird in der Regel als Monotherapie durchgeführt. Auf Basis der vorlie-

genden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Eine Überlegen- oder Unterlegenheit im therapeutischen Nutzen der Tyrosinkinase-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht festzustellen, weshalb diese Therapieoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen erachtet werden.

Da Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Regel einen negativen Status für die Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK) aufweisen, kommt eine auf das ALK-positive NSCLC gerichtete Therapie nicht in Betracht.

Mit Nivolumab und Nintedanib stehen weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Afatinib wie folgt bewertet:

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation Del19 liegt ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Für diese Patientengruppe stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Afatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als erheblich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation L858R ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für diese Patientengruppe wird in der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Afatinib festgestellt. Daher ist auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für diese Patientengruppe wird in der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Afatinib festgestellt. Daher ist auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 3 vor und zieht zudem die Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 heran, die als unterstützende Ergebnisse angegeben werden. Bei der Studie Lux-Lung 3 handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed behandelt worden waren. Diese Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed).

Bei der Studie Lux-Lung 6 handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie, in der die Patienten entweder mit Afatinib oder einer Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination Gemcitabin behandelt worden waren. Diese Studie wurde jedoch ausschließlich in Asien (China, Südkorea, Thailand) durchgeführt. Zudem wurden die Patienten in der Vergleichsgruppe mit Gemcitabin (in der Kombination mit Cisplatin) in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche behandelt, was laut Fachinformation nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin entspricht, die 1250 mg/m² Körperoberfläche für die kombinierte

Therapie mit Cisplatin beträgt. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden keine geeigneten Analysen zum Nachweis der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Lux-Lung 6 auf zulassungskonform behandelte Patienten vorgelegt. Deshalb wird die Studie Lux-Lung 6, wie bereits auch in der Dossierbewertung des IQWiG, in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen.

Die vorliegende Bewertung basiert somit auf den Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3. In diese randomisierte, kontrollierte, offene Studie wurden erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge (Stadium IIIB oder IV) mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn eingeschlossen, die zuvor noch keinen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor erhalten hatten (EGFR-TKI-naive Patienten) und die nicht mit einer Chemotherapie in Bezug auf die rezidierte und/oder metastasierte Erkrankung vorbehandelt waren. Insgesamt wurden 345 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt auf eine Behandlung mit Afatinib (N = 230) oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (N = 115). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ethnie (asiatisch, nicht-asiatisch) und nach EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R oder andere Mutationen). Die Studie wurde multizentrisch an 133 Zentren in Asien, Australien, Europa und Nord- und Südamerika im Zeitraum August 2009 bis heute (noch nicht abgeschlossen) durchgeführt. Die Behandlung mit Afatinib erfolgte bis zur Krankheitsprogression, einer Unverträglichkeit der Therapie oder einem Therapieabbruch durch den behandelten Arzt oder den Patienten. Nach Beendigung der Behandlung mit Afatinib konnten die Patienten zu einer geeigneten Folgetherapie wechseln, nach Möglichkeit zu einer Chemotherapie. Die Vergleichstherapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed wurde über maximal 6 Zyklen zu je 21 Tagen angewandt oder konnte bei Krankheitsprogression, Unverträglichkeit, nicht akzeptablen Nebenwirkungen oder auf Wunsch des Patienten oder des Arztes vorzeitig abgebrochen werden. Im Anschluss konnten die Patienten eine geeignete Folgetherapie erhalten, nach Möglichkeit eine Monochemotherapie oder einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, einschließlich Afatinib. Im Ergebnis betrug die mediane Dauer der Behandlung mit Afatinib 336 Tage und war somit deutlich länger als die Dauer der Behandlung mit Cisplatin+Pemetrexed, die im Median 105 Tage durchgeführt wurde.

Zu der Lux-Lung 3-Studie wurden Analysen zu 3 Datenschnitten vorgelegt. Der 1. Datenschnitt vom 09.02.2012 umfasst die finale konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts PFS und eine Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Der 2. Datenschnitt vom 21.01.2013 wurde auf Veranlassung der Zulassungsbehörden für eine weitere Interimsanalyse zum Gesamtüberleben durchgeführt. Auf diesen beiden Datenschnitten basiert die erste Nutzenbewertung zu Afatinib in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, über die der G-BA am 08.05.2014 beschlossen hat. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 15.05.2015 befristet. Für die vorliegende Bewertung liegen nun auch die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013 vor, der die finale Analyse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben umfasst. Im Vergleich zur Datengrundlage der ersten Nutzenbewertung zu Afatinib liegen mit dem 3. Datenschnitt neue Ergebnisse vor. Der 3. Datenschnitt wird in der vorliegenden Bewertung primär herangezogen, da dieser einen längeren Zeitraum als der 1. oder 2. Datenschnitt abbildet und insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben deutlich mehr Ereignisse umfasst. Zudem handelt es sich bei dem 3. Datenschnitt um die prospektiv geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für die Gesamtpopulation der Lux-Lung 3-Studie zeigt sich bei keinem der 3 Datenschnitte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. In der Analyse der Subgruppen zeigt sich jedoch zu allen 3 Datenschnitten ein Beleg für eine Effektmodifikation in Abhängigkeit davon, welcher EGFR-Mutationsstatus vorliegt: „Del19“, „L858R“ oder „andere EGFR-Mutationen“. Daher werden für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen.

Für die Bewertung des Endpunktes Gesamtüberlebens werden primär die Ergebnisse des 3. Datenschnitts herangezogen, da dieser im Vergleich zum 2. Datenschnitt einen längeren Zeitraum umfasst, durch die größere Anzahl an Ereignissen an Aussagekraft gewinnt und die prospektiv geplante finale Analyse zum Gesamtüberleben darstellt. Unter Berücksichtigung, dass die Ergebnisse des 3. Datenschnitts durch Therapiewechsel bzw. Folgetherapien mit einer höheren Unsicherheit behaftet sind, werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts ergänzend einbezogen.

Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Ergebnisse des 3. Datenschnitts eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,54, KI: 0,36; 0,79, p-Wert = 0,002). Die mediane Überlebenszeit lag in der Afatinib-Gruppe bei 33,3 Monaten gegenüber 21,1 Monaten in der Cisplatin + Pemetrexed-Gruppe, womit eine Verlängerung des Überlebens von 12,2 Monaten im Median erzielt worden ist. Diese Ergebnisse der finalen Analyse zum Gesamtüberleben (3. Datenschnitt) bestätigen die Ergebnisse der Interimsanalyse (2. Datenschnitt) bzw. zeigen ein Zunahme in der Verlängerung des Gesamtüberlebens (2. Datenschnitt: HR: 0,55, 95 % KI: 0,36; 0,85, p = 0,006, medianes Gesamtüberleben: 31,6 versus 21,1 Monate).

Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R ist anhand des 3. Datenschnitts kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed erkennbar (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292). Auch zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (2. Datenschnitt) ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied erkennen (HR: 1,30, KI: 0,76; 2,23, p = 0,332).

Für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen zeigen die Ergebnisse des 3. Datenschnitts keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben auf (HR: 2,42, KI: 0,96; 6,11, p-Wert = 0,054). Demgegenüber wies die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hin (HR: 3,08, KI: 1,04; 9,15, p-Wert = 0,034).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich in der Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus. Daher werden die Ergebnisse der Subgruppe für den jeweiligen EGFR-Mutationsstatus herangezogen.

Für Patienten mit EGFR-Mutation Del19 zeigen die Subgruppenanalysen einen statistisch signifikanten Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed (HR: 0,26, KI: 0,17; 0,42, p < 0,001). Für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R sowie Patienten mit

anderen EGFR-Mutationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed festgestellt werden.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie direkt erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Lux-Lung 3-Studie mit den Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-LC13 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).

In Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed bei den Endpunkten Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Brust), Fatigue sowie Übelkeit und Erbrechen und Haarausfall. Für den Endpunkt Dyspnoe liegt eine relevante Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus vor: In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 sowie EGFR-Mutation L858R zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed. Dagegen zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ein statistisch signifikanter Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed zeigt sich in Bezug auf die Gesamtpopulation der Studie für die Endpunkte Diarrhö, Mundschmerzen und Schluckbeschwerden.

Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich bei den Endpunkten Schmerzen und Obstipation, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Bluthusten, Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere) und periphere Neuropathie.

Wenngleich es sich bei Symptomen wie Dyspnoe, Husten, Schmerzen oder Fatigue um relevante Symptome der Erkrankung handelt, werden die mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhobenen Symptome in Bezug auf deren Schweregrad in der Lux-Lung 3 Studie als nicht-schwerwiegend eingestuft. Dem liegt zugrunde, dass die Ausgangswerte der Patienten auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hinweisen, z.B. liegt der mittlere Ausgangswert für die Dyspnoe auf einer Skala von 0 bis 100 in den beiden Behandlungsgruppen bei 22,1 bzw. 24,9 (EORTC QLQ-LC13) und 27,1 bzw. 25,5 (EORTC QLQ-C30). Auch unter Berücksichtigung einer Zunahme des Wertes um 10 Punkte im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert, entsprechend dem klinisch relevanten minimalen Unterschied (*minimal important difference; MID*), lässt dies nicht darauf schließen, dass es sich bei den Symptomen in Bezug auf den Schweregrad um per se schwerwiegende Symptome handelt. Weitere Informationen, die eine Beurteilung des Schweregrades der Symptome erlauben würden, liegen nicht vor.

Zusammenfassend ergeben sich aus den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 in Anbetracht der einzelnen Endpunkte sowohl Vorteile als auch Nachteile für Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed sowie keine Unterschiede

zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die Vorteile in Relation zu den Nachteilen überwiegen.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Lux-Lung 3-Studie anhand der Funktionsskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung zur Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert).

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib. Bei allen weiteren Endpunkten, die im EORTC QLQ-C30 die Lebensqualität abbilden, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen: globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Die Subgruppenanalysen zeigen keine relevanten Effektmodifikationen auf. Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, das sich insbesondere aus dem offenen Studiendesign und damit der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.

Nebenwirkungen

Die Bewertung der Nebenwirkungen von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed anhand der in der Lux-Lung 3-Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wird durch die deutlich unterschiedliche Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsgruppen erschwert. Die mediane Behandlungsdauer in der Afatinib-Behandlungsgruppe betrug 336 Tage gegenüber 105 Tagen in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast dreimal längere Beobachtungszeit in der in der Afatinib- Behandlungsgruppe im Vergleich zur Cisplatin + Pemetrexed- Behandlungsgruppe. Die vorliegende Auswertung anhand des Inzidenzdichteverhältnis, mit der prinzipiell unterschiedliche Beobachtungszeiten berücksichtigt werden können, werden im vorliegenden Fall als nicht angemessen eingeschätzt. Auch Überlebenszeitanalysen, die in der Regel eine adäquate Analysemethode bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten darstellt, werden im vorliegenden Fall als schwer interpretierbar eingeschätzt. Die vorliegende Bewertung basiert daher lediglich auf dem Vergleich der naiven Proportionen (Anteil der Patienten mit Ereignis).

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen bei nahezu jedem Patienten mindestens einmal auf. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) betrug 31,0 % in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 22,5 % in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) betrug 62,4 % in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 56,8 % in der Cisplatin + Pemetrexed-Behandlungsgruppe. Die Therapie wurde bei 16,2 % der Patienten in der Afatinib-Behandlungsgruppe und 15,3 % der Patienten in der Cisplatin + Pemetrexed -Behandlungsgruppe aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Unter Berücksichtigung der deutlich längeren Beobachtungsdauer von Afatinib und des damit einhergehenden hohen Verzerrungspotenzials ergeben sich auf Basis der naiven Proportionen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich somit im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.

Gesamtbewertung

1) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Aufgrund der relevanten Effektmodifikation durch den EGFR-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben wird eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib nach EGFR-Mutationsstatus vorgenommen:

Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:

Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 für die Behandlung mit Afatinib eine Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber Cisplatin + Pemetrexed, deren Ausmaß als eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer bewertet wird. Maßgeblich für diese Bewertung sind die Ergebnisse der finalen Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt). Im Vergleich zur Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) zeigt die finale Analyse eine Zunahme der Verlängerung der Überlebensdauer, die bereits in der Interimsanalyse statistisch signifikant vorlag, jedoch mit Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse behaftet war.

Zudem liegen für die Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 überwiegend positive Effekte hinsichtlich einzelner Endpunkte vor, welche die Symptomatik und Lebensqualität abbilden. Diese stützen das Ergebnis der Gesamtbewertung.

In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten.

Insbesondere aufgrund des Ausmaßes der Verlängerung der Überlebensdauer und in Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, die den Zusatznutzen insgesamt stützen, wird für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation Del19 ein erheblicher Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene ist insbesondere die Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtbewertung zu berücksichtigen. Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:

Der Endpunkt Gesamtüberleben zeigt für die Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Afatinib und einer Behandlung mit Cisplatin + Pemetrexed auf. Maßgeblich für die vorliegende Bewertung ist die finale Analyse des Gesamtüberlebens (3. Datenschnitt).

Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) ließ keinen statistisch signifikanten Unterschied erkennen, dieses Ergebnis war aufgrund der geringeren Aussagekraft einer Interimsanalyse jedoch mit Unsicherheiten behaftet; zudem war das mediane Gesamtüberleben in der Kontrollgruppe noch nicht erreicht. Durch Hinzunahme der finalen Analyse zum Gesamtüberleben lässt sich nun für den vorliegenden Beschluss mit hinreichender Aussagesicherheit feststellen, dass für diese Patientengruppe kein positiver Effekt von Afatinib im Vergleich zu Cisplatin + Pemetrexed hinsichtlich des Gesamtüberlebens

vorliegt: medianes Überleben 27,6 Monaten unter Afatinib versus 40,3 Monate unter Cisplatin + Pemetrexed; der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (HR: 1,30, KI: 0,80; 2,11, p-Wert = 0,292).

Hinsichtlich der Symptomatik, die durch verschiedene Endpunkte aus den verwendeten Krebs- und Lungenkrebs-spezifischen Fragebögen abgebildet wird, weist Afatinib sowohl positive als auch negative Effekte auf, wobei die positiven Effekte die negativen Effekte überwiegen. Daneben zeigen mehrere Endpunkte zur Symptomatik keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Symptome werden hinsichtlich ihres Schweregrades als nicht-schwerwiegende Symptome bewertet. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Symptomatik limitiert.

Hinsichtlich der Lebensqualität liegt ein positiver Effekt von Afatinib vor, der sich in einem von sechs Endpunkten abbildet, mit denen die diversen Aspekte zur Beurteilung der Lebensqualität erhoben wurden. Bei den Ergebnissen zu den weiteren erhobenen fünf Lebensqualitätsendpunkten zeigt sich jedoch kein positiver Effekt.

In Bezug auf die Nebenwirkungen lässt sich aus den vorliegenden Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Afatinib gegenüber Cisplatin + Pemetrexed ableiten.

In der Gesamtbewertung wird insbesondere berücksichtigt, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben kein positiver Effekt vorliegt. Bei den weiteren in der Studie erhobenen Endpunkten zeigt sich insgesamt kein eindeutiger Vorteil auf, um trotz der fehlenden Effekte im Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtbewertung einen Zusatznutzen feststellen zu können. In der Gesamtbewertung ist daher für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) bei nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit EGFR-Mutation L858R ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:

Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (2. Datenschnitt) wies auf einen statistisch signifikanten negativen Effekt von Afatinib hin. Dieses Ergebnis bestätigte sich in den nun primär für die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben herangezogenen Ergebnissen der finalen Analyse (3. Datenschnitt) nicht. Diese zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit Afatinib und Cisplatin + Pemetrexed. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit weder ein positiver Effekt noch ein eindeutig negativer Effekt anhand der vorliegenden Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ableitbar.

Für die Gesamtbewertung wird berücksichtigt, dass es sich um eine kleine Patientengruppe in der Lux-Lung 3-Studie handelt, die verschiedene andere seltene EGFR-Mutationen umfasst und somit in Bezug auf dieses Merkmal heterogen zusammengesetzt ist. Wenngleich die im Dossier vorgelegten zusätzlichen Daten zu dieser Patientengruppe unter Einbeziehung weiterer Afatinib-Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, so stützen diese die auch im Stellungnahmeverfahren zu dem vorliegenden Beschluss vertretene Auffassung, dass unter Berücksichtigung der geringen Patientenanzahl und der heterogenen Zusammensetzung spezifisch für diese Patientengruppe, die lediglich auf Basis der Subgruppenanalysen definiert wurde, weder Nutzen noch Zusatznutzen anhand der vorliegenden Studienergebnisse hinreichend beurteilbar sind.

Unter Berücksichtigung dieser Argumente und in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu allen Endpunkten wird für die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und mit anderen EGFR-Mutationen festgestellt, dass

ein Zusatznutzen für Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Cisplatin + Pemetrexed) nicht belegt ist.

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine relevanten Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Der Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Ergebnisse aus der Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 auf Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 übertragbar seien, wird nicht gefolgt. Weder erscheint es hinreichend plausibel noch kann es anhand von relevanten Studien als nachgewiesen angesehen werden, dass dieser Unterschied im ECOG-Performance-Status keinen relevanten Einfluss auf die Effekte von Afatinib sowie die Effekte von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie Lux-Lung 2 handelt es sich um eine einarmige Studie, die für eine Bewertung des Nutzens von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt (Dossierbewertung A15-17).

Gegenüber dem Beschluss vom 8. Mai 2014 zu Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben sich auf Basis der Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für den vorliegenden Beschluss höhere Patientenzahlen, die neben der zwischenzeitlichen Steigerung der Prävalenz und Inzidenz vorwiegend auf den Angaben zum Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen beim NSCLC zurückzuführen sind.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier sowie in seiner Stellungnahme die Auffassung dar, dass als relevante Ausgangsbasis für alle Berechnungen (vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten) die Summe aus Inzidenz und 5-Jahresprävalenz des Lungenkarzinoms heranzuziehen sei. Dieser Auffassung wird nicht in Gänze gefolgt: Hinsichtlich der Herleitung der Anzahl der nicht vorbehandelten Patienten kann angenommen werden, dass fast alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet bereits vorbehandelt sind bzw. bereits behandelt werden. Somit stellt für Herleitung der Anzahl der nicht-vorbehandelten Patienten die Inzidenz die relevante Datengrundlage dar. Demgegenüber wird für die Herleitung der Anzahl der Patienten nach Vorbehandlung dem Vorgehen gefolgt, hierfür die Summe aus Inzidenz und 5-Jahresprävalenz als eine Obergrenze heranzuziehen, da sowohl die inzidenten Fälle eines Jahres als auch die Fälle der 5-Jahres-Prävalenz in dem betreffenden Jahr prinzipiell für eine Folgetherapie infrage kommen können.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2015).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen. In Bezug auf die hier dargestellten Kombinationstherapien wird für Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde gelegt, da diese der empfohlenen Zyklusdauer für Cisplatin laut Fachinformation des jeweiligen Kombinationsarzneimittels entspricht.

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 16. August 2014 eingegangen am 20. August 2014 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. November 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. April 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 13. Mai 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerFO ist der 15. Mai 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Mai 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Afatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. August 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 22. September 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Oktober 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. November 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	15. September 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. September 2015 13. Oktober 2015 20. Oktober 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. November 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken