



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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 20. Oktober 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Afatinib (Giotrif®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4 Therapiekosten	8
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

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

Am 31. März 2016 hat Afatinib (Giotrif[®]) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „Giotrif[®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. April 2016, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Afatinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2016 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 vorgetragenen 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Afatinib (Giotrif®) gemäß Fachinformation

Giotrif® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, ist

a) Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist:

- Docetaxel

b) Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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.

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

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 Ceritinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Ramucirumab, Vindesin und Vinorelbin zugelassen. Zusätzlich ist Carboplatin im Off-Label-Use ordnungsfähig.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten:

- Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013
 - Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015
 - Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015
 - Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
 - Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016
 - Necitumumab: Beschluss vom 15. September 2016
 - Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016
- zu 4. Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass bei ausschließlich plattenepithelialer Histologie des NSCLC aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen eine untergeordnete Rolle spielen; diese werden daher bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC², UICC³), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen und dem Therapiewunsch des Patienten.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten, für die nach Beendigung der (platinbasierten) Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Hierfür steht auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien Docetaxel zur Verfügung.

² International Association for the Study of Lung Cancer.

³ Union for International Cancer Control.

Der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Plattenepithel-NSCLC im vorliegenden Anwendungsgebiet folgendermaßen berücksichtigt:

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand stellt der Nachweis von aktivierenden EGFR-Mutationen einen validen prädiktiven Faktor für die Anwendung von Erlotinib dar, diese treten jedoch überwiegend bei Adenokarzinomen und nur in Einzelfällen bei Tumoren mit plattenepithelialer Histologie auf. Deshalb ist eine eindeutige medizinische Rationale für den regelhaften Einsatz von Erlotinib beim Plattenepithel-NSCLC nicht gegeben.

Hinsichtlich der Expression des EGFR wird davon ausgegangen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Afatinib einen EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus aufweist, wobei die Angaben zur Größe dieser Gruppe in Abhängigkeit vom Cut-off-Wert schwanken.

In der TRUST-Studie wurde gezeigt, dass bis zu 19% aller Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom als EGFR-IHC-negativ angesehen werden können (Cut-off-Wert: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen). Bei 12% der untersuchten Patienten konnte mittels IHC kein EGF-Rezeptor nachgewiesen werden. In der SQUIRE-Studie wurde bei 4,9% der untersuchten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Lunge immunhistochemisch kein EGF-Rezeptor nachgewiesen.

Hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus stellt die Zulassung in Abschnitt 4.1 der Fachinformation für Erlotinib⁴ jedoch fest, dass für Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren (Cut-off-Wert in der Zulassungsstudie BR.21: weniger als 10% gefärbte Tumorzellen) im Vergleich zu Placebo weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch Erlotinib gezeigt werden konnte und beim Verschreiben von Erlotinib Faktoren berücksichtigt werden sollten, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen.

Da die Studie LUX-Lung 8 keine Vorgaben hinsichtlich des EGFR-Expressionsstatus enthielt ist davon auszugehen, dass ein nicht quantifizierbarer Anteil von Patienten mit EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus enthalten war.

Zusammengefasst besteht hinsichtlich des EGFR-IHC-negativen Expressionsstatus keine Schnittmenge zwischen den Zulassungen von Erlotinib und Afatinib.

Bei Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen (EGFR-Wildtyp) lässt sich der therapeutische Stellenwert von Erlotinib in der Zweitlinientherapie des NSCLC auf Basis der vorliegenden Evidenz aus systematischen Reviews sowie entsprechender Leitlinien-Empfehlungen nicht eindeutig ableiten, insbesondere im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Docetaxel, die bei plattenepithelialer Histologie als eine Standardtherapie angesehen wird.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine weitere zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein). Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

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

⁴ Fachinformation Erlotinib (Tarceva®), Stand Januar 2016.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Afatinib wie folgt bewertet:

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel nicht belegt.

Begründung:

Zur Nutzenbewertung von Afatinib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer ein direkter und ein indirekter Vergleich vorgelegt.

Für den direkten Vergleich präsentiert der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie LUX-Lung 8.

Es handelt sich dabei um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in der Afatinib direkt mit Erlotinib bei den Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Zweitlinientherapie angezeigt ist, verglichen wird. Die Behandlung erfolgt bis Progress oder Unverträglichkeit. In diese Studie wurden insgesamt 795 Patienten randomisiert, davon 398 in den Afatinib-Arm und 397 in den Erlotinib-Arm.

Da der Komparator der Studie LUX-Lung 8 nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, versucht der pharmazeutische Unternehmer eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel anhand der Studien TITAN, DELTA und TAILOR abzuleiten.

Die TITAN-Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Erlotinib mit einer Chemotherapie aus Docetaxel oder Pemetrexed bei unselektierten Patienten mit NSCLC in der Zweitlinie. Pemetrexed ist jedoch in Deutschland nicht für die Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen zugelassen und darüber hinaus liegen keine separaten Daten zum Vergleich von Erlotinib mit Docetaxel für Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor.

Auch aus der DELTA-Studie, die Erlotinib mit Docetaxel bei japanischen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der Zweit- oder Drittlinie vergleicht, liegen keine separaten Daten zu Patienten mit Plattenepithelkarzinom vor.

Die Studien TITAN und DELTA können daher nicht zur Einschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Erlotinib herangezogen werden.

Die TAILOR-Studie vergleicht Erlotinib direkt mit Docetaxel bei Patienten mit NSCLC ohne aktivierende EGFR-Mutationen (mit EGFR-Wildtyp) in der Zweitlinie nach platinbasierter Chemotherapie. In Bezug auf die TAILOR-Studie gibt es mehrere Kritikpunkte.

Einerseits entspricht der undifferenzierte Einsatz von Erlotinib beim NSCLC ohne aktivierende EGFR-Mutationen nicht der Zulassung, da Patienten mit EGFR-IHC-negativen Tumoren nicht im Anwendungsgebiet eingeschlossen sind. Andererseits wurden in die Studie alle histologischen NSCLC-Typen eingeschlossen, wobei das Adenokarzinom den größten Anteil ausmachte, woraus sich Einschränkungen hinsichtlich der externen Validität ergeben. Ebenso erfolgte eines der beiden verwendeten Dosierungsregimes von Docetaxel nicht zulassungskonform. Ein weiterer methodischer Kritikpunkt ist, dass in der TAILOR-Studie das primäre Studienziel nach Studienbeginn geändert wurde: Das schränkt die Aussagekraft dieser Studie ein, weil für die berichteten Ergebnisse insgesamt zu wenig Ereignisse vorlagen bzw. weil die berichteten Ergebnisse der Studie nicht durch die Fallzahlplanung

gedeckt waren, sodass die Studie statistisch unterpoweret war. Daher kann aus dem statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung von Docetaxel und Erlotinib beim Gesamtüberleben kein Nachweis einer therapeutischen Gleichwertigkeit von Docetaxel und Erlotinib abgeleitet werden.

Aufgrund dieser methodischen Kritikpunkte kann die TAILOR-Studie nicht zur Einschätzung des therapeutischen Stellenwertes von Erlotinib herangezogen werden.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Meta-Analysen der Studien TITAN, DELTA und TAILOR unterscheiden zwar nach Genotyp des Tumors, nicht jedoch nach Histologie und erlauben somit keine schlüssige Bewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt außerdem einen indirekten Vergleich mit den Studien LUX-Lung 8 und TAILOR vor, in denen Erlotinib als Brückenkomparator dient.

Die TAILOR-Studie ist jedoch für einen indirekten Vergleich ungeeignet. Es stehen nicht genügend Informationen zum Studiendesign zur Verfügung, um eine ausreichende Ähnlichkeit der beiden Studien für einen indirekten Vergleich zu gewährleisten, eines der verwendeten Dosierungsregime von Docetaxel entspricht nicht der Vorgaben der Fachinformation und für die relevante Patientenpopulation mit Plattenepithelkarzinom sind nur Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben verfügbar.

Fazit

Die Studie LUX-Lung 8 erlaubt keinen Vergleich von Afatinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel, zudem legt der pharmazeutische Unternehmer keine Evidenz vor, aus der sich eine therapeutische Gleichwertigkeit von Erlotinib und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet zuverlässig ableiten lässt. Damit können die Ergebnisse der Studie LUX-Lung 8 nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.

b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie mit Progression unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die keine weitere Chemotherapie angezeigt ist, legt der pU keine Daten vor. Daher ist ein Zusatznutzen von Afatinib für diese Patientengruppe nicht belegt.

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).

Die Anzahl der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet, für die eine Behandlung mit Afatinib infrage kommt, bezieht sich auf die Berechnungen der Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Ramucirumab (NSCLC) vom 1. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird als Untergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 (85 657) und für die Obergrenze die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 plus die erwartete Inzidenz für 2016 (84 114 + 57 245) herangezogen. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sowohl alle inzidenten Fälle eines Jahres eine Erstlinientherapie erhalten können als auch alle Fälle der 5-Jahres-Prävalenz für eine Folgetherapie infrage kommen.

Über sieben Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 – 82 %.
2. Davon befinden sich 61,6 – 66,1 % der Patienten im Stadium IIIB/IV.
3. Eine plattenepitheliale Histologie weisen 35,9 % der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV auf⁵.
4. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 - 78,5 % der Fälle durchgeführt.
5. Es wird angenommen, dass bei 66,3 % der NSCLC-Patienten eine Platin-haltige Erstlinienchemotherapie durchgeführt wird.
6. Nach einer Platin-haltige Erstlinienchemotherapie kommt in 31,3 – 44,4 % der Fälle eine Zweitlinientherapie infrage.
7. Ein Anteil von 86,8 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert.

Die im Beschluss genannte Spanne berücksichtigt die genannten Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der Unsicherheiten sind jedoch sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 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: 10. August 2016):

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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2016). Der Kostenangabe für die Behandlung mit Afatinib wird die entsprechend der Fachinformation für Giotrif[®] (Stand: März 2016) empfohlene Dosierung zugrunde gelegt. Für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körperoberfläche (KOF) oder Körpergewicht (KG) dosiert werden, wird zur Kostenberechnung ein Standardpatient

⁵ Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (Nivolumab BMS): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 B; lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 12.08.2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12_Modul3B_Nivolumab.pdf.

(gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“) mit einem Körpergewicht von 76,3 kg und einer Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (nach Du Bois 1916).

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.

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ⁶	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Afatinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ⁶	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Afatinib	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

⁶ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

- a) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 Tabletten mit 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg

- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 Tabletten mit 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Afatinib	2 847,86 € 40 mg, 28 Tabletten	2 686,72 € [1,77 € ⁷ ; 159,37 € ⁸]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ⁷ ; 65,76 € ⁸]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) 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, c) 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 den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 25. Februar 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

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 für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 29. Mai 2015, eingegangen am 1. Juni 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juli 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. Juli 2015 statt.

Am 27. April 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Afatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. April 2016 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 Dossiers zum Wirkstoff Afatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juli 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2016 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 11. Oktober 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	30. August 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. September 2016 27. September 2016 4. Oktober 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahme- verfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken