

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afatinib (Giotrif[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 14.11.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	36
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	41
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	69
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	70
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	73
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	80
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	81
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	86
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	90
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	93
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	125
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	130
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	132
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	134
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	136
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	136
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	148
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	148
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	152
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	152
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	153

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	69
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	70
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	95
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	107
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	112
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	126

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 3-A: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie	12
Tabelle 3-B: Histologische Subtypen des NSCLC in Deutschland	13
Tabelle 3-C: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage).....	29
Tabelle 3-D: Stadieneinteilung (UICC 7. Auflage)	31
Tabelle 3-E: ECOG-PS	32
Tabelle 3-F: Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten, Sterbefälle und Sterberaten hinsichtlich Lungenkarzinoms in Deutschland	47
Tabelle 3-G: Prognostizierte Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten und 5- Jahres-Prävalenz hinsichtlich Lungenkarzinom in Deutschland, 2012.....	48
Tabelle 3-H: Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland über die nächsten 5 Jahre	50
Tabelle 3-I: Anteil des NSCLC an Lungenkarzinomen in verschiedenen Registern.....	51
Tabelle 3-J: Anteil der Patienten mit NSCLC an Lungenkarzinomen in Deutschland.....	52
Tabelle 3-K: Anteil der Patienten mit Stadium IIIB/IV bei Patienten mit NSCLC	53
Tabelle 3-L: Verteilung der Patienten mit Stadium IIIB/IV des Lungenkarzinoms in Deutschland.....	54
Tabelle 3-M: Verteilung der Histologie bei Patienten mit NSCLC	58
Tabelle 3-N: Häufigkeit der histologischen Subgruppen bei NSCLC-Patienten in Deutschland.....	59
Tabelle 3-O: Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen	60
Tabelle 3-P: Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nach Histologie; geschätzt für die deutsche Bevölkerung	61
Tabelle 3-Q: Anteile der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS	62
Tabelle 3-R: Anteile der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS geschätzt für Deutschland	62
Tabelle 3-S: Verteilung der NSCLC-Patienten nach Therapielinien	64
Tabelle 3-T: Verteilung der NSCLC-Patienten nach Therapielinien in Deutschland.....	65
Tabelle 3-U: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland.....	66
Tabelle 3-V: Herleitung der Zielpopulation anhand der Prävalenzen und der errechneten Subpopulationen für das Jahr 2013	67
Tabelle 3-W: Tumorzentren/klinische Krebsregister in Deutschland.....	72
Tabelle 3-X: Dosisanpassung bei Nebenwirkungen	138
Tabelle 3-Y: Nebenwirkungen nach Häufigkeitsgruppe.....	145
Tabelle 3-Z: Sehr häufige Nebenwirkungen in der LUX-Lung-3 Studie	146
Tabelle 3-AA: Zusammenfassung der Maßnahmen der Risikominimierung	150

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	45
Abbildung 3-2: Anteil der histologischen Untergruppen bei männlichen Patienten mit NSCLC im Verlauf 2000-2009	55
Abbildung 3-3: Anteil der histologischen Untergruppen bei weiblichen Patienten mit NSCLC im Verlauf 2000-2009	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Adenokarzinom
AKT1	V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog 1
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase (siehe auch GPT)
AP	Alkalische Phosphatase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase (siehe auch GOT)
ATP	Adenosin-Triphosphat
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein
BI	Boehringer Ingelheim
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
Ca	Calcium
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
Del 19	Deletionen im Exon 19
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DRG	Diagnosis Related Group (Diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)

EML4-ALK	Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4-Anaplastic Lymphoma Kinase
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
ESMO	European Society of Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURTAC	European Tarceva versus Chemotherapy
FB	Festbetrag
FG	Fachgruppe
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Classification of Diseases
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
InEK	Institut für das Entgeltwesen im Krankenhaus
IPASS	Iressa Pan-Asia Study
IU	International Unit
K	Kalium
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KKR	Klinisches Krebsregister
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
KRAS	V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KV	Kassenärztliche Vereinigung

L858R	Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21.
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MAP2K1	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1
MET	MNNG HOS Transforming Gene
Mg	Magnesium
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OAT	Organischer Anionentransporter
OATP	Organisches Anionentransporter-Polypeptid
OCT	Organischer Kationentransporter
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
OSP	Onkologischer Schwerpunkt
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-glycoprotein (P-Glykoprotein)
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der

	Merkmale des Arzneimittels)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
TRM	Tumorregister München
TZ	Tumorzentrum
UGT1A1	Uridin-5'-Diphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
UN	United Nations (Vereinten Nationen)
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassung des Abschnitts 3.1

Boehringer Ingelheim (BI) folgt den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) und nimmt diese Wahl bei noch nicht vorbehandelten Patienten anhand des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS) vor. Damit ergeben sich die nachfolgenden ZVT:

Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 0-1

ZVT: Cisplatin+Pemetrexed (Cisplatin+Gemcitabin)

Begründung: Cisplatin+Pemetrexed stellt unter den Chemotherapien in Europa den evidenzbasierten, allgemein anerkannten Therapiestandard für die Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer [NSCLC]) bei Patienten mit ECOG-PS 0-1 und Tumoren mit nicht-plattenepithelialer Histologie dar.

Mit der LUX-Lung 3 Studie liegt eine Studie vor, in der Afatinib und diese ZVT verglichen wurden. Unterstützend wurden zudem die Daten der in Asien durchgeführten LUX-Lung 6 Studie dargestellt, in der aufgrund fehlender Zulassung von Pemetrexed in China ein Vergleich gegen Cisplatin+Gemcitabin erfolgte.

Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 2

ZVT: Gemcitabin

Begründung: Eine Gemcitabin-Monotherapie wird für dieses Patientenkontinuum in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen.

Patienten mit Chemotherapie Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

ZVT: Erlotinib und Gefitinib

Begründung: Nach der aktuellen S3-Leitlinie kann bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie eine Behandlung mit Erlotinib bzw. bei aktivierenden EGFR-Mutationen auch mit Gefitinib erfolgen. Gleiches gilt auch für die Folgelinien.

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Am 9. Januar 2013 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zu Afatinib (Beratungsanforderung 2012-B-060) statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a). Der Unterausschuss des G-BA hat in seiner Sitzung am 27. August 2013 folgende ZVT für Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen festgelegt (Tabelle 3-A) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b).

Tabelle 3-A: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie

Anwendungsgebiet	ZVT
Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)	<ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib oder Erlotinib <u>oder</u> • Patienten mit ECOG-PS 0-1: <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes • Patienten mit ECOG-PS 2: <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin
Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)	<ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib oder Erlotinib

Erläuterung

Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB und IV befinden (Stadieneinteilung nach Union for International Cancer Control [UICC], 7. Auflage [siehe Tabelle 3-D] ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie). Die Prognose der Patienten in diesen Krankheitsstadien ist schlecht (Relative 5-Jahres-Überlebensrate 3% bis 9,9% [Tumorregister München, 2013]). Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a).

Die Behandlung der Patienten erfolgt in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinien-Therapie, Begleiterkrankungen, Tumorphistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a).

In Bezug auf die vorliegenden ZVT ist der Wortlaut im G-BA Beratungsprotokoll wie folgt zu verstehen:

- die Therapie mit TKI ist grundsätzlich unabhängig vom ECOG-PS.
- „oder“ bedeutet eine Auswahlmöglichkeit einer der beiden Therapieoptionen.
- die Unterteilung in Patienten mit ECOG-PS 0-1 versus 2 bedeutet, dass hier der Zusatznutzen für beide Patientenpopulationen darzustellen ist.
- innerhalb der ZVT „Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed)“ ist die Wahl jeweils eines der genannten Drittgenerationszytostatika als Kombinationspartner BI überlassen – vorbehaltlich der Beachtung der zugelassenen Anwendungsgebiete (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Vom G-BA wurden für das Anwendungsgebiet „Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven, erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen“ die unter 3.1.1 genannten ZVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b). BI folgte den Empfehlungen des G-BA und stellt in diesem Dossier die beste verfügbare Evidenz dar.

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Begründung für die Wahl der ZVT bei Patienten ohne Vorbehandlung

BI nahm die Wahl der ZVT für Afatinib bei Patienten ohne Vorbehandlung anhand des ECOG-PS vor und folgte damit der G-BA-Empfehlung.

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1

Bei der Wahl des Kombinationspartners für die Chemotherapie ist die Histologie des NSCLC zu beachten (Goeckenjan et al., 2010). Das NSCLC wird histologisch unterteilt in die folgenden feingeweblichen (histologischen) Subtypen (Tabelle 3-B). Über einen Zeitraum von 17 Jahren lässt sich weltweit eine Abnahme der plattenepithelialen Tumore und eine Zunahme der Adenokarzinome beobachten (Devesa et al., 2005).

Tabelle 3-B: Histologische Subtypen des NSCLC in Deutschland

Histologie	Anteil der Patienten je histologische Subgruppe (in %)		
	Minimum	Mittelwert	Maximum
Plattenepithelkarzinom	32,6%	40,5%	41,4%
Adenokarzinom	41,8%	43,2%	58,8%
Großzelliges Karzinom	4,0%	5,2%	14,3%
Sonstige/andere NSCLC	3,8%	11,1%	12,1%

Quellen: (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012; Boch et al., 2013; Tessen, 2013)

Genetische Veränderungen (Mutationen) des Tumors treten häufiger bei bestimmten feingeweblichen Subtypen auf – so z. B. EGFR-Mutationen überwiegend bei Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge (Herbst et al., 2008). Daten der Spanish Lung Cancer Group, die auf einer systematischen Testung der Tumore von 2.105 Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV (UICC 6. Auflage) unabhängig von Histologie und Raucherstatus beruhen, zeigen, dass es sich bei über 80% der für EGFR-Mutationen positiven Tumore um

Adenokarzinome handelt (Rosell et al., 2009). Auch die Daten einer Kohortenstudie aus Deutschland mit 552 NSCLC-Patienten bestätigen dieses Ergebnis (Boch et al., 2013).

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Cisplatin+Gemcitabin, Cisplatin+Vinorelbin, Cisplatin+Paclitaxel und Cisplatin+Docetaxel gegeneinander untersucht. Dabei hat sich gezeigt, dass alle vier Kombinationstherapien in ihrer Wirksamkeit vergleichbar sind und nur geringfügige Unterschiede in ihrer Toxizität aufweisen (Schiller et al., 2002; Gebbia et al., 2003; Ohe et al., 2007).

Die Zulassungsstudie für Pemetrexed zur Erstlinien-Therapie des NSCLC im Stadium IIIB/IV (UICC 6. Auflage) prüfte eine Kombinationschemotherapie bestehend aus Cisplatin+Pemetrexed gegen die Kombination von Cisplatin+Gemcitabin und kam zu folgenden Ergebnissen (Scagliotti et al., 2008): Die Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben (Overall Survival [OS]) war bei Patienten mit Adeno- oder großzelligen Karzinomen für Cisplatin+Pemetrexed versus Cisplatin+Gemcitabin signifikant kleiner als 1 (HR: 0,84; 95%-Konfidenzintervall [KI]: [0,71; 0,99]; p=0,03). Zudem waren die Nebenwirkungsraten der Cisplatin+Pemetrexed-Kombination für Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie und febrile Neutropenie Grad 3 oder 4 signifikant geringer gegenüber Cisplatin+Gemcitabin. Daraus folgerten Scagliotti et al., dass aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit von Cisplatin+Pemetrexed bei Patienten mit nicht-plattenepithelialem Subtyp diese Kombination als bevorzugte Vergleichschemotherapie in Erstlinien-Studien, die molekular-zielgerichtete Therapien mit einer platinbasierten Chemotherapie untersuchen, anzusehen ist (Scagliotti et al., 2008).

Diese Überlegung bestätigte sich auch aufgrund der Ergebnisse der prospektiven, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, die in einem nahezu übereinstimmenden Setting unterschiedliche platinbasierte Kombinationschemotherapien mit einer Afatinib-Monotherapie verglichen haben (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013). Die Studie LUX-Lung 3 verwendete die Platindoublette Cisplatin+Pemetrexed, während die Studie LUX-Lung 6, aufgrund des fehlenden Zulassungsstatus für Pemetrexed in Asien, die Kombination Cisplatin+Gemcitabin einsetzte. Die HR für das PFS (Progression Free Survival [progressionsfreies Überleben]) für Afatinib im Vergleich zum Kontrollarm Cisplatin+Pemetrexed der LUX-Lung 3 Studie (HR: 0,58; 95%-KI: [0,43; 0,78]; p=0,0004) deutete auf eine geringere Risiko-Reduktion durch Afatinib hin, als es im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin in der LUX-Lung 6 Studie (HR: 0,28; 95%-KI: [0,20; 0,39]; p<0,0001) der Fall war. Daher ist eine bessere Wirkung von Cisplatin+Pemetrexed im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin anzunehmen. Zudem zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen dieser beiden Studien, dass Cisplatin+Pemetrexed besser verträglich ist als Cisplatin+Gemcitabin (siehe Modul 4A, Kapitel 4.3.1.3.1). Diese Ergebnisse sind eine Bestätigung der Erkenntnisse der oben erwähnten Studie von Scagliotti et al. (2008) (Scagliotti et al., 2008).

Des Weiteren bestätigte die Meta-Analyse von Treat et al. (2012) basierend auf drei großen, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien (Scagliotti et al., 2002;

Scagliotti et al., 2008; Treat et al., 2010) nicht nur eine OS-Überlegenheit von Cisplatin+Pemetrexed im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin, sondern auch gegenüber Cisplatin+Vinorelbin (Treat et al., 2012).

Zusätzlich kann mittlerweile anhand von weiteren Meta-Analysen die Überlegenheit der Kombinationstherapie Cisplatin+Pemetrexed bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie gegenüber vielen älteren Kombinationsschemata (z. B. Cisplatin+Gemcitabin und Carboplatin+Docetaxel) evidenzbasiert belegt werden [Al-Saleh et al., 2012; Li et al., 2012]).

Die deutsche S-3-Leitlinie aus dem Jahr 2010 empfiehlt bei Patienten im Stadium IIIB/IV nach UICC Version 7¹ in gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1) den Einsatz einer Kombination aus Cisplatin und einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed).

Die aktuelleren klinischen Praxisleitlinien (Clinical Practice Guidelines) der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society of Medical Oncology [ESMO]) (Peters et al., 2012) empfehlen Pemetrexed als bevorzugten Kombinationspartner mit Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin bei Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC im Stadium IV (UICC 7. Auflage¹) aufgrund des für diese histologische Subgruppe in der Studie von Scagliotti et al. (2008) nachgewiesenen Überlebensvorteils (Evidenzlevel II).

In Analogie zu den ESMO-Richtlinien empfehlen die Praxisleitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) in der aktuellen Version 3.2013 gleichfalls die Kombinationschemotherapie Cisplatin+Pemetrexed bei fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IV (UICC 7. Auflage¹) und nicht-plattenepithelialer Histologie aufgrund der höheren Wirksamkeit bei gleichzeitig verminderter Toxizität gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (Empfehlungsgrad Kategorie 1) (Ettinger et al., 2013).

Zusammenfassend weist die Kombination von Cisplatin+Pemetrexed somit beim nicht-plattenepithelialen Subtyp eine erhöhte Wirksamkeit sowie eine verminderte Toxizität im Vergleich zu anderen platinbasierten Kombinationstherapien auf. Damit stellt diese Kombination bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem, nicht-plattenepithelalem NSCLC den derzeitigen evidenzbasierten und allgemein anerkannten Therapiestandard als Erstlinien-Therapie dar.

Diesen Ergebnissen hat BI Rechnung getragen, indem die für die europäische Zulassung relevante Phase-III-Studie LUX-Lung 3 die Wirksamkeit und Sicherheit des ErbB (V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog)-Familienblockers Afatinib im Vergleich zur Kombination von Cisplatin+Pemetrexed bei Erstlinien-Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Adenokarzinom mit EGFR-Mutationen untersucht hat.

¹ Empfehlungen gelten für UICC 7. Auflage, zum Teil basierend auf Studienergebnissen nach älteren UICC-Auflagen.

Aus den oben aufgeführten Gründen stellt somit die Kombinationschemotherapie aus Cisplatin+Pemetrexed den evidenzbasierten und allgemein anerkannten Therapiestandard unter den Chemotherapien für die Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten EGFR-mutationspositiven NSCLC bei Patienten mit ECOG-PS 0-1 dar und wurde als ZVT für Afatinib gemäß G-BA Empfehlung herangezogen. Neben der LUX-Lung 3 Studie mit dem der ZVT entsprechenden Vergleichsarm (Cisplatin+Pemetrexed) wurde in diesem Dossier auch unterstützend die LUX-Lung 6 Studie dargestellt. Das Studiendesign der LUX-Lung 6 Studie ist im Wesentlichen identisch mit dem der LUX-Lung 3 Studie, unterscheidet sich aber regional zulassungsbedingt (keine Zulassung von Pemetrexed in China) im Vergleichsarm (Cisplatin+Gemcitabin) von der LUX-Lung 3 Studie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013).

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 2

Bei Erstlinien-Patienten mit ECOG-PS 2 wurde, wie vom G-BA festgelegt und der S3-Leitlinie zur Diagnostik des Lungenkarzinoms entsprechend, die Gemcitabin-Monotherapie als ZVT gewählt (Goeckenjan et al., 2010).

Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

Begründung für die Wahl der ZVT bei Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung

BI folgte dem G-BA hinsichtlich der Wahl der ZVT für Patienten, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt wurden.

Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie empfiehlt die S3-Leitlinie die Durchführung einer Zweitlinien-Therapie bis zum Progress oder bis zum Auftreten von Toxizitäten (Empfehlungsgrad A). Dabei kann sowohl eine zweite Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder aber eine Behandlung mit Erlotinib durchgeführt werden. Die S3-Leitlinie gibt außerdem an, dass Gefitinib bei aktivierenden Mutationen des EGFR (insbesondere Del 19 und L858R) auch in der Zweitlinien-Therapie zur Behandlung zugelassen ist (Empfehlungsgrad B) (Goeckenjan et al., 2010). Auch wenn die zytotoxischen Chemotherapien Pemetrexed und Docetaxel generell für die Zweitlinie empfohlen werden, sind die EGFR-TKI Erlotinib und Gefitinib für den zielgerichteten Einsatz bei EGFR-mutationspositiven Patienten die bevorzugten Therapien, wenn diese nicht bereits in der Erstlinientherapie zum Einsatz kamen (Weiss und Stinchcombe, 2013). Aus diesem Grund werden Erlotinib und Gefitinib als ZVT für diese Patientenpopulation herangezogen.

Patienten mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen (Dritt- und Folgelinien)

Entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie kann bei Patienten, die nach einer Zweitlinien-Therapie progredient sind, eine Drittlinien-Therapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B). In diesem Fall steht Erlotinib bzw. bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen Gefitinib als zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung. Bei Patienten

mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomkontrolle eine weitere Antitumorthherapie auch nach der Drittlinien-Behandlung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad D) (Goeckenjan et al., 2010).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Um medikamentöse Therapien zu identifizieren, die im Anwendungsgebiet von Afatinib einsetzbar sind, wurde eine gezielte Literaturrecherche nach Leitlinien auf den Webseiten der medizinischen Fachgesellschaften durchgeführt. Identifiziert wurden folgende, wichtige Leitlinien für die Diagnose und Therapie des NSCLC:

- ASCO (American Society of Clinical Oncology) (Azzoli et al., 2009),
- DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) (Griesinger et al., 2012),
- ESMO (Peters et al., 2012),
- IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) (Lindeman et al., 2013),
- NCCN (Ettinger et al., 2013),
- S3-Leitlinie der DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin) und der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) (Goeckenjan et al., 2010).

Von den identifizierten Leitlinien wurden diejenigen ausgewählt und für Abschnitt 3.1.2 verwendet, die national und international anerkannt sind und Aussagen zur Wahl der am besten geeigneten ZVT enthielten. Zudem wurde in der Datenbank PubMed

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) nach Literatur gesucht, die die Argumentationslinien der Leitlinien unterstützen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Al-Saleh, K., Quinton, C. & Ellis, P. M. 2012. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol*, 19(1), e9-e15.
- [2] Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren & Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister. 2012. Update Epidemiologie Lungenkarzinom in Deutschland. Verfügbar: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/Fachvertraege%20DKK%202012/Lunge_Update%20Epi_DKK2012.pdf [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [3] Azzoli, C. G., Baker, S., Jr., Temin, S., et al. 2009. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 27(36), 6251-66.
- [4] Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., et al. 2013. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*, 3(4).
- [5] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. Clinical Trial Report (Primary analysis; Revision 1): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U12-1199-02. (Data on file) Date of Revision: 18.02.2013.
- [6] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Clinical Trial Report (Primary Analysis): LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U13-1625-01. (Data on file) 24.04.2013.
- [7] Devesa, S. S., Bray, F., Vizcaino, A. P., et al. 2005. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*, 117(2), 294-9.
- [8] Ettinger, D., Akerley, W., Borghaei, H., et al. 2013. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2013 Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [9] Gebbia, V., Galetta, D., Caruso, M., et al. 2003. Gemcitabine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin versus ifosfamide+gemcitabine followed by vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin followed by ifosfamide and gemcitabine in stage IIIB-IV non small cell lung carcinoma: a prospective randomized phase III trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Lung Cancer*, 39(2), 179-89.
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-060. Afatinib zur Behandlung des EGFR-Mutation-positiven NSCLC (Data on file) 11.03.2013.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013b. Beratungsanforderung 2012-B-060. Afatinib zur Behandlung des EGFR-Mutation-positiven NSCLC, Abweichung des Anwendungsgebietes der Positive Opinion von dem der Beratungsanforderung: Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Data on file) 27.08.2013.

- [12] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2e1-164.
- [13] Griesinger, F., Eberhard, W., Früh, M., et al. 2012. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: Oktober 2012. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [14] Herbst, R. S., Heymach, J. V. & Lippman, S. M. 2008. Lung cancer. *N Engl J Med*, 359(13), 1367-80.
- [15] Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team 2012. Ipsos EU Oncology Monitor, Germany. Marktforschungsstudie im Auftrag für Boehringer-Ingelheim. Kommerzielle Marktforschungsstudie käuflich erwerbbar. Data on file.
- [16] Li, M., Zhang, Q., Fu, P., et al. 2012. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 7(5), e37229.
- [17] Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Beasley, M. B., et al. 2013. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*, 8(7), 823-859.
- [18] Ohe, Y., Ohashi, Y., Kubota, K., et al. 2007. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*, 18(2), 317-23.
- [19] Peters, S., Adjei, A. A., Gridelli, C., et al. 2012. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7vii56-64.
- [20] Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., et al. 2009. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 361(10), 958-67.
- [21] Scagliotti, G. V., De Marinis, F., Rinaldi, M., et al. 2002. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 20(21), 4285-91.
- [22] Scagliotti, G. V., Parikh, P., von Pawel, J., et al. 2008. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26(21), 3543-51.
- [23] Schiller, J. H., Harrington, D., Belani, C. P., et al. 2002. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 346(2), 92-8.
- [24] Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., et al. 2013. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*, 31(27), 3327-3334.
- [25] Tessen, H. W. 2013. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Sechste Zwischenauswertung. Datenstand 31.01.2013. Data on file.
- [26] Treat, J., Scagliotti, G. V., Peng, G., et al. 2012. Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials. *Lung Cancer*, 76(2), 222-7.
- [27] Treat, J. A., Gonin, R., Socinski, M. A., et al. 2010. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus

- paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 21(3), 540-7.
- [28] Tumorregister München. 2013. Tumorstatistik: Überleben (C33, C34: Nicht-kleinzell. BC); Datenbankexport 03.01.2013. Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [29] Weiss, J. M. & Stinchcombe, T. E. 2013. Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. *Oncologist*, 18(8), 947-53.
- [30] Yang, J. C., Hirsh, V., Schuler, M., et al. 2013. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*, 31(27), 3342-3350.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.1

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebsform und tritt besonders oft in entwickelten Ländern in Nordamerika und Europa auf. In Deutschland ist Lungenkrebs die vierthäufigste Krebserkrankung.

Bei etwa 80% der Lungenkrebsfälle handelt es sich um NSCLC. Die für Afatinib zulassungsbedingte Zielpopulation der EGFR-TKI-naiven Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen wird über die Stadieneinteilung, die histopathologische Diagnose und die molekulare Mutationsanalyse festgelegt. Bei etwa 10% der Lungenkarzinome ist eine EGFR-Mutation in der westlichen Welt nachweisbar.

Für die Prognose wie auch die Therapie des NSCLC sind u.a. das Erkrankungsstadium und der Allgemeinzustand des Patienten entscheidend. Zum Zeitpunkt der Diagnose leiden ca. 90% der Lungenkarzinom-Patienten an tumorbedingten Symptomen, wie Husten, Dyspnoe (Atemnot), Brustschmerzen und Bluthusten. Ungefähr die Hälfte der Patienten hat bereits Fernmetastasen. Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die relative Überlebensrate der Patienten ab.

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Beschreibung der Erkrankung wurde überwiegend die aktuell gültige S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (Goeckenjan et al., 2010) herangezogen. Für die Beschreibung der molekular-pathologischen Klassifikation des NSCLC und der Beschreibung der EGFR-Mutationen wurden Übersichtsarbeiten verwendet.

Lungenkrebs: Häufigkeit, Diagnosezeitpunkt, Krankheitsverlauf und -symptome

Weltweit ist Lungenkrebs die häufigste Krebsform, wobei die geografische Verteilung große Unterschiede aufweist. Am häufigsten tritt Lungenkrebs in entwickelten Ländern, in Nordamerika und Europa auf und seltener in Entwicklungsländern (Goeckenjan et al., 2010). In Deutschland wurde im Jahr 2008 bei 33.960 Männer und bei 15.570 Frauen Lungenkrebs

diagnostiziert, 29.505 Männer und 12.841 Frauen verstarben daran (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012). Lungenkrebs ist in Deutschland die vierthäufigste Krebserkrankung mit einem Anteil von 10,4% aller neuen Krebserkrankungen (International Agency for Research in Cancer, 2008).

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Lungenkrebspatienten in europäischen und nordamerikanischen Ländern liegt trotz der Fortschritte in der Diagnostik und der Therapie in einem Bereich zwischen 5,5%-15,7% (Goeckenjan et al., 2010). In Deutschland liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Männern bei 15,0%, und die von Frauen bei 19,0% (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012). Mit zunehmendem Fortschreiten des Erkrankungsstadiums nimmt die relative Überlebensrate der Patienten ab. So liegt z. B. die relative 5-Jahres-Überlebensrate aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2011 von Patienten mit NSCLC im Stadium III (UICC 6. Auflage) bei 9,9%, und die von Patienten im Stadium IV (UICC 6. Auflage) bei 3,0% (Tumorregister München, 2013c). Nach einem Jahr sind bereits mehr als 50% dieser NSCLC-Patienten verstorben (Tumorregister München, 2013c). Die 5-Jahres-Überlebensraten von NSCLC-Patienten, die nach der 7. UICC Auflage dem Stadium IIIB oder IV zugeordnet werden, liegen bei Patienten im Stadium IIIB bei 7% bzw. 9% (klinische bzw. pathologische Stadieneinteilung) und bei Patienten im Stadium IV bei 2% bzw. 13% (klinische bzw. pathologische Stadieneinteilung) (Goldstraw et al., 2007; Detterbeck et al., 2009).

Aufgrund der bisher nicht-etablierten Screeningmethoden zur Erkennung von NSCLC in frühen und damit kurativen Stadien werden die meisten Patienten in einem fortgeschrittenen und/oder bereits metastasierten Stadium diagnostiziert. So waren z. B. 37,5% der analysierten Patienten einer Kohortenstudie, die in Deutschland durchgeführt wurde, im Stadium IV (UICC 7. Auflage), gefolgt von 17,2% im Stadium IIIA und 12,7% im Stadium IIIB (Boch et al., 2013). Hinzu kommt, dass es keine spezifische Symptomatik gibt, welche eine frühzeitige Diagnose von Lungenkrebs ermöglicht (Thomas et al., 2000).

Zum Zeitpunkt der Diagnose geben 90% der Lungenkarzinom-Patienten Symptome an, jedoch knapp 50% haben dann bereits Fernmetastasen (Thomas et al., 2000). Etwa ein Drittel der Symptome wird durch das zentrale Lungenkarzinom (Primärtumor) verursacht (Goeckenjan et al., 2010). Das am häufigsten beobachtete Symptom ist hierbei Husten, gefolgt von Dyspnoe (Atemnot), Brustschmerzen und Bluthusten (Hämoptyse) bzw. Auswurf (Expektoration) eines blutig tingierten Sputums (Goeckenjan et al., 2010). Für die vom Primärtumor verursachten Symptome wird im Dossier nachfolgend der Begriff tumorbedingte Symptome verwendet.

Bei einem weiteren Drittel der Lungenkarzinom-Patienten treten systemische Symptome, im Dossier als tumorassoziiert bezeichnet, wie z. B. Anorexie, Gewichtsverlust oder Schwächegefühl (Asthenie) auf (Goeckenjan et al., 2010). Bei dem letzten Drittel der Patienten sind spezifische Symptome für einen definierten Metastasierungsort vorhanden (Goeckenjan et al., 2010). Metastasen bilden sich bevorzugt in Knochen, Leber, Nebennieren, intraabdominellen Lymphknoten, Hirn und axillären, supraklavikulären sowie zervikalen Lymphknoten (Goeckenjan et al., 2010). Neben den hier bereits erwähnten Symptomen

zählen unter anderem Verstopfung, Fatigue, Schlaflosigkeit und Appetitverlust zu häufigen Symptomen bei Lungenkrebs-Patienten (Krech et al., 1992). Die krankheitsspezifischen Symptome stellen bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs eine große Belastung dar, was sich wiederum negativ auf die Funktionalität und die Lebensqualität (Quality of Life [QoL]) der Tumorerkrankten auswirken kann (McCannon und Temel, 2012). Krebs und seine Behandlung haben großen Einfluss auf das Leben der Patienten, was zu Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit, der Teilnahme an gewöhnlichen gesellschaftlichen Aktivitäten (Velikova et al., 2012) und im Familienalltag (Sarna et al., 2002) führen kann. Einige der häufigsten initialen Symptome sind Husten (8%-75%), Dyspnoe (3%-60%) und Brustschmerzen (20%-49%) (Spiro et al., 2007). Diese Symptome haben gravierende Auswirkungen auf den Lebensalltag der Lungenkrebs-Patienten. Die Patienten sind kaum belastbar und können normale Aktivitäten, wie beispielsweise Treppensteigen, nur noch mit Mühe bewältigen. Insbesondere stellt die Dyspnoe eine schwerwiegende Beeinträchtigung dar, denn Atemnot äußert sich nicht nur als lebensbedrohliches Symptom, sie verursacht bereits bei geringer Ausprägung Angstzustände (Redaktion Journal Onkologie, 2013). In einer Studie mit 120 Patienten mit Lungenkarzinom aller Krankheitsstadien, in der 87% der Patienten von Dyspnoe betroffen waren, berichteten Patienten mit stark ausgeprägter Dyspnoe von einer signifikant geringeren Lebensqualität und nahmen außerdem Schmerzen und Angstzustände verstärkt wahr (Smith et al., 2001). Generell wird die QoL von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC durch Faktoren beeinflusst, die mit der Person selbst, der Krankheit und der Behandlung verbunden sind (Plunkett et al., 2003).

Die Bestimmung der QoL ist mittlerweile als wichtiger Ergebnisparameter für die Tumorthherapie anerkannt (Plunkett et al., 2003). Die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Studiengruppe für Lebensqualität (EORTC QLG) hat ein modulares System für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life [HRQoL]) von Krebspatienten in klinischen Studien entwickelt, das zwei Typen von Fragebögen umfasst:

- 1) den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30, der generelle Aspekte der Lebensqualität bei einer Krebserkrankung abdeckt, sowie
- 2) krankheits- und behandlungsspezifische Fragebögen (Aaronson et al., 1993; Bergman et al., 1994),

wobei der Zusatzfragebogen EORTC QLQ-LC13 spezifisch für Lungenkrebspatienten entwickelt wurde. Die beiden EORTC QLQ-Fragebögen umfassen neben den zuvor als tumorbedingt beschriebenen Symptomen Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Bluthusten noch weitere Symptome wie Schmerzen in Arm und Schulter sowie andere Schmerzen, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall, Bluthusten, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (Aaronson et al., 1993; Bergman et al., 1994). Wie aus systematischen Reviews hervorgeht, ist der EORTC QLQ-C30 einer der meist verwendeten Fragebögen in randomisierten Studien der Onkologie (Velikova et al., 2012).

Obwohl sich die Überlebensrate mit der Entwicklung der neuen, zielgerichteten Therapien bei Lungenkrebs-Patienten verbessert hat, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine lange Überlebenszeit haben, weiterhin sehr gering. Daher hat eine Verbesserung und/oder Stabilisierung der QoL durch die Kontrolle physischer Symptome, insbesondere der stark belastenden respiratorischen Symptome wie Dyspnoe, Husten und Bluthusten Priorität (McCannon und Temel, 2012). Anhand einer Conjoint-Analyse wurden die Behandlungspräferenzen von NSCLC-Erkrankten ermittelt, hierbei wurde als bedeutendstes Behandlungsrisiko Fatigue gefolgt von Diarrhö gesehen. Die Verlängerung des PFS zusammen mit der Verbesserung der Schwere der Symptome (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) war den Befragten am wichtigsten und stieg mit der Verlängerung des PFS an (Bridges et al., 2012). Diese Ergebnisse wurden im Rahmen eines Discrete Choice Experiments mit 211 erwachsenen NSCLC-Patienten aus Deutschland bestätigt. Aus Patientensicht stellen die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors sowie die Behandlung von tumorbedingten Symptomen (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie dar. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) wie Übelkeit und Erbrechen folgt an zweiter Stelle, gefolgt von Müdigkeit/Mattigkeit, Hautausschlag und Durchfall (Mühlbacher et al., 2013).

Bei pneumologischen Krankheitsbildern wie z. B. dem NSCLC sind Dyspnoe, Husten und Schmerzen die drei Leitsymptome (Heigener et al., 2011). Dyspnoe ist ein komplexes, multidimensionales und subjektives Symptom. Sie wird von physikalischen, psychologischen, emotionalen sowie funktionellen Faktoren beeinflusst. Diese Faktoren bestimmen neben der subjektiven Wahrnehmung auch den Schweregrad der Dyspnoe und die Beeinträchtigung der QoL der Patienten (Goeckenjan et al., 2010). Auch Husten ist von mehreren Faktoren abhängig. Er kann auf direkte (extrinsische oder intrinsische Obstruktionen der Atemwege) und indirekte Effekte (Pleuraerguss oder Pneumonitis aufgrund der Strahlen- oder Chemotherapie) des Tumors zurückgeführt werden sowie auf chronische (Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung [Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD] etc.) oder überlagerte, akute Krankheiten wie eine Pneumonie (McCannon und Temel, 2012). Schmerzen sind bei Krebspatienten überwiegend tumorbedingt (60%–90%), seltener therapiebedingt (10%–25%), tumorassoziiert (5%–20%) oder tumorunabhängig (3%–10%) (Goeckenjan et al., 2010). Die Wahrnehmung von Schmerzen ist subjektiv. Die Art der Schmerzen sowie das Ausmaß kann nur vom Patienten selbst beurteilt werden, und sind beide von zentraler Bedeutung für die Therapie. Das Schmerzempfinden ist wesentlich durch die psychische Wahrnehmung und Verarbeitung geprägt (Goeckenjan et al., 2010). Drei Studien, die die Lokalisation der Schmerzen dokumentiert haben, zeigen, dass bei Lungenkrebspatienten die Brust (25%-67%) und der Lendenwirbelbereich (10%-40%) am häufigsten betroffen sind (Krech et al., 1992; Mercadante et al., 1994; Grond et al., 1996).

Man unterscheidet folgende histopathologische Lungenkrebstypen: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom, kleinzelliges Karzinom, adenoplattenepitheliales Karzinom, sarkomatoides Karzinom, Karzinoidtumor und Speicheldrüsentumor (Goeckenjan et al., 2010). Phänotypisch wird zwischen dem NSCLC und dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer [SCLC]) unterschieden. Bei 78,1%-80,3% der

Lungenkrebsfälle handelt es sich um NSCLC (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012; Tessen, 2013; Tumorregister München, 2013b; Tumorregister München, 2013a). Die Inzidenz des SCLC hat in den letzten zwei Jahrzehnten abgenommen (Peters et al., 2012). Die Differenzierung zwischen diesen beiden Klassen ist von großer Bedeutung, da sich die Biologie und dementsprechend die Therapieansätze von NSCLC und SCLC grundsätzlich unterscheiden (Goeckenjan et al., 2010). Die aktuellsten Daten aus Deutschland zur Häufigkeitsverteilung der Subtypen des NSCLC sind in Tabelle 3-B bzw. Tabelle 3-N aufgeführt. Ein Großteil der NSCLC-Patienten hatte ein Adenokarzinom (Mittelwert: 43,2%). Durchschnittlich wurde bei 40,5% der NSCLC-Patienten in Deutschland ein Plattenepithelkarzinom, bei 5,2% ein großzelliges und bei 11,1% andere/sonstige Karzinome diagnostiziert.

Lungenkrebs: Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten sowie Risikofaktoren

Die Erkrankungshäufigkeit von Lungenkrebs ist abhängig vom Geschlecht. Bei Männern sind 26% aller Krebstodesfälle auf Lungenkrebs zurückzuführen, bei Frauen 10%. Der Lungenkrebs stellt die häufigste Krebstodesursache bei Männern dar (Goeckenjan et al., 2010). Das mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich bei Männern und Frauen kaum und beträgt etwa 69 Jahre bei Männern und 68 Jahre bei Frauen (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012). Seit Ende der 1980er-Jahre ist die Inzidenzrate bei Männern rückläufig, bei Frauen dagegen nimmt die Häufigkeit der Erkrankung kontinuierlich zu, was im Wesentlichen auf den steigenden Anteil von Raucherinnen zurückzuführen ist (Goeckenjan et al., 2010). Krebs entsteht normalerweise über einen mehrstufigen Prozess, der sich über Jahrzehnte erstrecken kann. Dieser Prozess wird durch die progressive Akkumulation von Mutationen und epigenetischen Anomalitäten bei der Expression von diversen Genen verursacht (Weinstein und Joe, 2008). Kanzerogene Substanzen, mit denen der Mensch im Laufe seines Lebens in Kontakt kommt, begünstigen zusätzlich die Entstehung von Krebs. Im Zigarettenrauch z. B. sind kanzerogene Substanzen enthalten, welche die Entstehung von Lungenkrebs fördern können, indem sie mit der DNA (Deoxyribonucleic Acid; Desoxyribonukleinsäure) interagieren und genetische Veränderungen verursachen (Hecht, 1999).

Neben Rauchen und Passivrauchen sind wissenschaftlich nachgewiesene und der Öffentlichkeit bekannte Risikofaktoren unter anderem Radon und ionisierende Strahlung sowie partikuläre Luftverschmutzung und Dieselmotoremissionen (Goeckenjan et al., 2010). Etwa 9 bis 15 von 100 Lungenkrebsfällen werden auf verschiedene kanzerogene Substanzen zurückgeführt, darunter Asbest, Quarzstäube, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe und Nickelstäube (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012).

Es gibt aber auch Patienten, die ein Lungenkarzinom entwickeln, ohne zuvor geraucht oder Kontakt zu anderen Noxen gehabt zu haben. Generell wurde in diversen Studien gezeigt, dass Unterschiede in der Biologie von Lungenkrebs bei Rauchern und Nichtrauchern bestehen (Wakelee et al., 2007). So treten z. B. Adenokarzinome überwiegend bei Nichtrauchern auf

(Sanchez-Cespedes et al., 2001). Außerdem sind bei Tumoren von Nichtrauchern häufiger Mutationen des EGFR zu finden (Pao et al., 2004; Jänne und Johnson, 2006). Allgemein kommen EGFR-Mutationen überwiegend bei Patienten mit Adenokarzinom vor (Haneda et al., 2006; Shigematsu und Gazdar, 2006; Herbst et al., 2008; Rosell et al., 2009). Klinische Beobachtungen deuten an, dass die Anzahl an Nichtrauchern bei Lungenkrebspatienten steigend ist. Es ist jedoch unklar, ob dieser Trend auf eine gesteigerte Inzidenz von Lungenkrebs bei Nichtrauchern zurückzuführen ist oder auf die gesteigerte Prävalenz von Nichtrauchern in der Allgemeinpopulation (Wakelee et al., 2007).

NSCLC: Diagnose und Stadien der Erkrankung

Sowohl Prognose als auch Therapie des NSCLC sind vom Erkrankungsstadium bei der Diagnose abhängig (Heigener et al., 2011). Für die Diagnose des NSCLC stehen bildgebende Verfahren wie die Computertomografie (CT) sowie die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) zur Verfügung (Heigener et al., 2011). Gemäß der S3-Leitlinie zur Diagnostik des Lungenkarzinoms soll bei Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Lungenkarzinom eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung von Thorax und Oberbauch (inklusive Leber und Nebenniere) durchgeführt werden (Staging-Untersuchung) (Goeckenjan et al., 2010). Je nach Stadium werden unterschiedliche Therapien angewendet. Chirurgische Eingriffe werden in frühen Stadien bei noch nicht metastasierten Tumoren durchgeführt, wohingegen multimodale Therapien bei lokal fortgeschrittenen Stadien eingesetzt werden. Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und Metastasen können von einer palliativen Chemotherapie profitieren (Dempke et al., 2010).

Seit 2009 existiert die 7. Auflage der TNM (Tumor-Node-Metastasis [Tumor-Lymphknoten-Metastasen])-Klassifikation maligner Tumore. Bis 2009 erfolgte die Einteilung der Lungenkrebsstadien nach dem TNM-System und der UICC-Stadieneinteilung der 6. Auflage (Goeckenjan et al., 2010). Die aktuellste (7.) Auflage basiert auf der von der IASLC vorgenommenen Auswertung von mehr als 67.000 Patienten mit NSCLC. Die von der IASLC durchgeführten Modifikationen sind von der UICC und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) anerkannt und gelten seit dem 01.01.2010 (Goeckenjan et al., 2010).

Die 7. UICC Auflage der TNM-Klassifikation (Tabelle 3-C) und Stadieneinteilung (Tabelle 3-D) unterscheidet verschiedene Stadien (0, I, II, III, IV), die sich in ihrer Tumorausdehnung (T; T0-4, Tx, Tis) und/oder Lymphknotenmetastasenbildung (regionäre Lymphknotenmetastasen [N; N0-3] und/oder Fernmetastasen [M; M0-M1]) unterscheiden. Bis auf das Stadium IV werden die einzelnen Stadien in weitere Subgruppen untergliedert (IA, IB; IIA, IIB; IIIA, IIIB). Zur Ausbildung von Metastasen kommt es ab Stadium IIA, Fernmetastasen liegen erst ab Stadium IIIB vor. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Stadien ist in Tabelle 3-D zu finden.

Durch die Veränderung der TNM-Deskriptoren von der 6. zur 7. UICC-Auflage kam es zu einer Verschiebung der Stadien. Insgesamt wurden 10 Untergruppen heruntergestuft und 7 hochgestuft (Nair et al., 2011). So werden z. B. Patienten mit einem malignen Pleura- oder Perikarderguss, die zuvor dem Stadium IIIB (wet) zugeordnet wurden, in der 7. UICC

Auflage dem Stadium IV zugeordnet, so dass das ehemalige Stadium IIIB (wet) komplett in das Stadium IV übergegangen ist. Patienten mit separierten Tumorknoten im gleichen Lungenlappen, die zuvor dem Stadium IV zugeteilt wurden (UICC 6. Auflage), werden jetzt (UICC 7. Auflage), sofern keine Lymphknotenmetastasen vorliegen, dem Stadium IIB bzw. bei Nachweis von Metastasen in ipsilateralen hilären, subcarinalen oder mediastinalen Lymphknoten dem Stadium IIIA zugeordnet (Nair et al., 2011).

Tabelle 3-C: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage)

T (Primärtumor)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus bronchoskopisch frei
T1a	Läsion ≤ 2 cm
T1b	Läsion > 2 cm und ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm ≤ 7 cm mit Befall von – Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Carina oder – viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T2a	Tumor > 3 cm ≤ 5 cm
T2b	Läsion > 5 cm ≤ 7 cm
T3	Tumor größer als 7 cm Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – mediastinaler Pleura oder – parietalem Perikard Hauptbronchus < 2 cm entfernt von Carina, Carina selbst frei Atelektase oder obstruktive Entzündung der ganzen Lunge getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehemalig T4)
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – großen Gefäßen oder – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina Tumorherde in anderen Lungenlappen ipsilateral (ehemalig M1)
N Lymphknoten	
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen und/oder hilären und/oder ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären Lymphknoten

M Metastasen	
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	keine Fernmetastasen
M1a	Tumor mit knotigem Befall von Pleura und/oder Perikard mit oder ohne malignen Pleura- oder Perikarderguss Tumorherde in der kontralateralen Lunge
M1b	Fernmetastasen

Quelle: (Detterbeck et al., 2009; Goeckenjan et al., 2010)

Tabelle 3-D: Stadieneinteilung (UICC 7. Auflage)

Okkultes Karzinom	T _x	N ₀	M ₀
Stadium 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Stadium IA	T _{1a}	N ₀	M ₀
	T _{1b}	N ₀	M ₀
Stadium IB	T _{2a}	N ₀	M ₀
Stadium IIA	T _{1a}	N ₁	M ₀
	T _{1b}	N ₁	M ₀
	T _{2a}	N ₁	M ₀
	T _{2b}	N ₀	M ₀
Stadium IIB	T _{2b}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₃ gleicher Lappen	N ₀	M ₀
Stadium IIIA	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₂	M ₀
	T ₃ gleicher Lappen*	N ₁	M ₀
	T ₃ gleicher Lappen*	N ₂	M ₀
	T ₄ Ausdehnung	N ₀	M ₀
	T ₄ Ausdehnung	N ₁	M ₀
	T ₄ Herd ipsilateral#	N ₀	M ₀
T ₄ Herd ipsilateral#	N ₁	M ₀	
Stadium IIIB	T ₄ Ausdehnung	N ₂	M ₀
	T ₄ Herd ipsilateral#	N ₂	M ₀
	jedes T	N ₃	M ₀
Stadium IV	jedes T	jedes N	M _{1a} (maligner Pleura- oder Perikarderguss oder kontralaterale Lungenmetastase)
	jedes T	jedes N	M _{1b} (Fernmetastase)

* Herd/e im gleichen Lappen, # Tumorherd/e im anderen Lungenlappen ipsilateral

Quelle: (Detterbeck et al., 2009; Goeckenjan et al., 2010)

2007/2008 in Deutschland erhobene Daten zeigen, dass die Stadienverteilung von Lungenkrebs bei Männern und Frauen recht ähnlich ist (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012). In Deutschland liegt der Anteil von NSCLC-Patienten, bei denen das Stadium IIIB/IV bei Erstdiagnose vorlag, zwischen 50,2% und 82,0% (Mittelwert: 66,1%) (siehe Tabelle 3-K und Tabelle 3-L).

Die Überlebenszeit von Patienten im Stadium IIIB/IV (UICC 7. Auflage²) ist begrenzt und beträgt im Median 8-12 Monate. Behandlungsziele solcher Patienten sind:

- 1) die Reduktion tumorbedingter Symptome sowie (Goeckenjan et al., 2010),
- 2) die Verlängerung der Überlebenszeit (Goeckenjan et al., 2010).

Entscheidend ist eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung, um die Lebensqualität der Patienten zu erhalten (Goeckenjan et al., 2010).

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Prognose von fortgeschrittenem NSCLC ist der PS (Gridelli et al., 2004). Der PS gibt Auskunft über den Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit eines Patienten und kann anhand des Karnofsky-Index und des ECOG/World Health Organization (WHO)-PS quantifiziert werden (Goeckenjan et al., 2010). Bei dem ECOG-PS handelt es sich um eine Fünfpunkteskala (0 bis 5), deren Skalierung sich durch den Leistungsstatus des Patienten ergibt (Gridelli et al., 2004).

Ein guter Allgemeinzustand entspricht einem ECOG-PS von 0, während bei einem ECOG-PS von 1 die Patienten bei anstrengenden Tätigkeiten eingeschränkt sind und nur leichte Hausarbeiten sowie sitzende Tätigkeiten ausüben können. Patienten mit einem ECOG-PS von 2 sind nicht mehr in der Lage zu arbeiten und können nur noch sich selbst versorgen. Auf der Grundlage des ECOG-PS können sowohl die am besten geeignete Therapie bestimmt wie auch eine Prognose gestellt werden (siehe Tabelle 3-E) (Oken et al., 1982).

Tabelle 3-E: ECOG-PS

ECOG-PS	Erklärung/Beschreibung
0	Fähig uneingeschränkt alle Aktivitäten wie vor der Erkrankung durchzuführen.
1	Eingeschränkt bei körperlicher Aktivität, aber gehfähig und in der Lage, leichte Arbeit im Sitzen zu verrichten, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit.
2	Gehfähig, in der Lage sich selbst zu versorgen, aber arbeitsunfähig. Mehr als 50% der Zeit kann außerhalb des Bettes verbracht werden.
3	Selbstversorgung ist nur begrenzt möglich. Mehr als 50% der Wachzeit muss im Bett oder in einem Stuhl verbracht werden.
4	Komplett pflegebedürftig und unfähig, sich selbst zu versorgen. Vollständig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod

Quelle: nach (Oken et al., 1982)

² Empfehlungen gelten für UICC 7. Auflage, zum Teil basierend auf Studienergebnissen nach älteren UICC-Auflagen.

Molekular-pathologische Klassifikation des NSCLC

Neben der histologischen Klassifikation des Lungenkarzinoms spielt zunehmend auch die molekular-pathologische Charakterisierung eine Rolle. Basis hierfür ist die Entdeckung von sog. Treibermutationen, die sowohl für die Entstehung als auch für den Erhalt von Tumoren verantwortlich sind (Pao und Girard, 2011). Obwohl meist mehrere genetische, epigenetische und chromosomale Aberrationen vorliegen, können einige Tumore dennoch abhängig von einzelnen oder wenigen genetischen Veränderungen sein. Dieses Konzept wird als Onkogenabhängigkeit bezeichnet (Weinstein und Joe, 2008). Die Treibermutationen sind wichtige Zielstrukturen für neue zielgerichtete Therapien.

Mutationen beim NSCLC finden sich beispielsweise im EGFR-Signalweg (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Dieser beinhaltet zwei Hauptachsen. Auf der einen Seite aktiviert KRAS (V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) das BRAF (V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1), welches wiederum MAP-Kinasen (Mitogen-Activated Protein Kinase) aktiviert. Auf der anderen Seite führt eine membranständige Lokalisation der Lipidkinase PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha) als Gegenspieler zu PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) zur Phosphorylierung von AKT1 (V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog 1) und Aktivierung der zweiten Achse (Heukamp et al., 2011). KRAS-Mutationen treten meist in den Codons 12 und 13 auf und bedingen eine ligandenunabhängige Aktivität der EGFR-Signalkaskade. Sie sind bei etwa 15%-36% der Patienten mit NSCLC nachweisbar und finden sich v. a. bei Tumoren von ehemaligen oder aktiven Rauchern mit Adenokarzinomen. Bei Patienten mit KRAS-Mutationen treten so gut wie nie EGFR-Mutationen auf. Dementsprechend schlecht sprechen solche Patienten auf EGFR-TKI an (Heukamp et al., 2011). BRAF-Mutationen beim NSCLC betreffen meist die Kinase-Domäne und die G-Schleife der Aktivierungsdomäne. Sie führen zu einer erhöhten Kinaseaktivität und einer konstitutiven Aktivierung von MAPK2 und MAPK3. Sie treten bei 1-3% der NSCLC-Tumoren auf, wiederum bevorzugt bei Adenokarzinomen. BRAF-Mutationen kommen gewöhnlich nicht gleichzeitig mit EGFR- und KRAS-Mutationen vor und sind mit einer verminderten Sensitivität gegenüber EGFR-TKI assoziiert (Pao und Girard, 2011). Aktivierende Mutationen in PI3KCA kommen in Lungenkarzinomen mit einer Häufigkeit von etwa 2% vor. Diese Mutationen finden sich genauso häufig in Plattenepithelkarzinomen wie in Adenokarzinomen und können auch bei Tumoren mit EGFR-Mutationen auftreten (Pao und Girard, 2011).

Die EML4-ALK-Translokation (Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4-Anaplastic Lymphoma Kinase) beim NSCLC wurde im Jahre 2007 erstmals beschrieben. Sie führt zu einer konstitutiven Aktivierung der ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) Kinasedomäne. Die Translokation ist bei etwa 3%-7% der Patienten mit NSCLC nachweisbar und ist mit Nichtrauchen, Adenokarzinom und jüngerem Lebensalter assoziiert. Eine EML4-ALK-Positivität schließt das Vorhandensein von EGFR- und KRAS-Mutationen weitestgehend aus (Pao und Girard, 2011). Patienten mit EML4-ALK-Translokation zeigen im Allgemeinen kein Ansprechen auf EGFR-TKI (Pao und Girard, 2011).

Als weitere Treibermutationen beim NSCLC sind der humane epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; ErbB2), AKT1, MAP2K1 (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1) und MET (MNG HOS Transforming Gene) zu nennen (Pao und Girard, 2011). Bisher am besten charakterisiert sind jedoch die aktivierenden Mutationen des EGFR, die im folgenden Abschnitt beschrieben werden.

Rolle der ErbB-Rezeptor Tyrosinkinasen bei der Entstehung und Behandlung des NSCLC

Die Familie der ErbB-Rezeptoren setzt sich aus vier Rezeptor-Tyrosinkinasen zusammen: EGFR (ErbB1, HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), und ErbB4 (HER4) (Heuckmann et al., 2012). Die Mitglieder der ErbB-Familie gehören zu den Typ I Wachstumsfaktor-Rezeptoren, die die Expression bestimmter Gene, Proteinfunktionen und Protein-Protein-Interaktionen kontrollieren und so das zelluläre Wachstum und die Proliferation regulieren (Subramaniam und Hwang, 2011).

Bei der Tumorentstehung spielen sowohl EGFR und ErbB2 (Spicer und Rudman, 2010) als auch die anderen Mitglieder der ErbB-Familie eine wichtige Rolle (Yarden und Pines, 2012). Durch Mutationen der ErbB-Familie kann es zu aberranten Rezeptormodifikationen kommen, was in der Folge zu ligandenunabhängigen, permanenten Wachstumssignalen in den Kern der Krebszelle führt, so dass sich die Krebszellen vermehren und der Tumor wachsen kann (Shih et al., 2011).

Inzwischen hat sich die medikamentöse Inhibition des EGFR als erfolgversprechendes Therapiekonzept etabliert. Hierzu gehören die zielgerichteten TKI und die gegen die extrazelluläre Rezeptordomäne gerichteten monoklonalen Antikörper (Janku et al., 2011). Die zielgerichteten EGFR-TKI Gefitinib und Erlotinib gehen eine reversible Bindung mit der intrazellulären katalytischen Domäne des EGFR ein, konkurrieren mit Adenosin-Triphosphat (ATP) und inhibieren so die EGFR-Autophosphorylierung (Heukamp et al., 2011). Da die EGFR-mutierten NSCLC-Zellen von dieser überaktiven Kinase-Signalkaskade abhängig sind (Onkogenabhängigkeit), führt die Hemmung dieses Signalweges zur Apoptose, dem programmierten Zelltod (Pao und Chmielecki, 2010). Zudem konnten Lynch et al. (2004), Pao et al. (2004) und Paez et al. (2004) den Nachweis erbringen, dass Tumorpatienten mit somatischen Mutationen in der Tyrosinkinase-Domäne des EGFR-Gens eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber diesen Inhibitoren aufweisen (Lynch et al., 2004; Paez et al., 2004; Pao et al., 2004).

Etwa 90% aller aktivierenden EGFR-Mutationen liegen in einem kleinen Bereich des EGFR-Gens in den Exonen 18-21. Die häufigsten Mutationen sind eine Deletion ohne Rasterverschiebung im Exon 19 (Del 19), die die Codons 746-750 umfasst, sowie eine Punktmutation im Exon 21, die zu einer Substitution von Leucin durch Arginin an Position 858 (L858R) führt. Weniger häufig finden sich Mutationen von G719 im Exon 18 und L861 im Exon 21 (Heukamp et al., 2011).

Bei etwa 10% der Lungenkarzinome in der westlichen Welt und 30%-50% der Tumoren im asiatischen Raum sind aktivierende Mutationen (v. a. Exon-19-Deletionen und L858R-

Punktmutationen) des EGFR nachweisbar (Paez et al., 2004; Köhler und Schuler, 2011). In einer kürzlich veröffentlichten deutschen Kohortenstudie (n=552) wiesen 4,9% der neu diagnostizierten NSCLC-Patienten eine aktivierende EGFR-Mutation auf (Boch et al., 2013). Ein häufigeres Auftreten dieser Mutationen findet sich bei Adenokarzinomen, Nichtraucher und weiblichen Patienten (Köhler und Schuler, 2011).

Die klinische Wirksamkeit der reversiblen EGFR-TKI Gefitinib und Erlotinib beim NSCLC wurde in mehreren Studien untersucht. Sowie z. B. in

1) der Phase-III-Studie IPASS (Iressa Pan-Asia Study), die eine prospektive, randomisierte, offene Studie war, mit therapienaiven asiatischen Patienten mit Adenokarzinom der Lunge, die Nichtraucher oder frühere leichte Raucher waren, und daher mit einer größeren Wahrscheinlichkeit Tumore mit EGFR-Mutationen aufwiesen als die Gesamtpopulation der Patienten mit NSCLC. Die Patienten wurden mit Gefitinib oder der Kombination Carboplatin+Paclitaxel behandelt. Das mediane PFS, der primäre Endpunkt der Nichtunterlegenheitsstudie, betrug 5,7 Monate in der Gefitinib-Gruppe (n=609) und 5,8 Monate in der Carboplatin+Paclitaxel-Gruppe (n=608). Daten zum EGFR-Mutationsstatus waren für 437 Patienten (35,9% der Studienpopulation) verfügbar. Es bestand eine starke Interaktion zwischen dem Vorhandensein von EGFR-Mutationen und dem PFS ($p < 0,001$). Bei den Patienten, deren Tumore eine EGFR-Mutation aufwiesen (n=261), betrug die HR für PFS 0,48 (95%-KI: [0,36; 0,64]; $p < 0,001$) für Gefitinib im Vergleich zu Carboplatin+Paclitaxel. Bei den Patienten, deren Tumore keine EGFR-Mutationen aufwiesen (n=176), lag die HR dagegen bei 2,85 (95%-KI: [2,05; 3,98]; $p < 0,001$). Diese Studie zeigte, dass sich eine Erstlinien-Therapie mit einem EGFR-TKI bei Patienten mit EGFR-Mutationen positiv bezüglich der Verlängerung des PFS und des objektiven Ansprechens auswirkt, während sie bei Patienten ohne EGFR-Mutation nachteilig gegenüber der Kombinationschemotherapie ist. Daher sollte der EGFR-Mutationsstatus die Basis für die Therapieentscheidung darstellen (Mok et al., 2009).

2) der Phase-II-Studie EURTAC (European Tarceva versus Chemotherapy), die eine prospektive, randomisierte, multizentrische, offene Studie, mit NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV (UICC 6. Auflage) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Del 19 und L858R) war. Ziel dieser Studie war die Erfassung des Sicherheits- und Wirksamkeitsprofils von europäischen Patienten (Frankreich, Italien und Spanien) bei Erstlinien-Therapie mit Erlotinib im direkten Vergleich zu einer Chemotherapie (Cisplatin+Docetaxel oder Cisplatin+Gemcitabin und bei Unverträglichkeit von Cisplatin Carboplatin+Docetaxel oder Carboplatin+Gemcitabin). Die Patienten wurden unter anderem nach EGFR-Mutationstyp stratifiziert. Der Primäre Endpunkt der Studie war PFS. Das mediane PFS betrug 9,7 Monate (95%-KI: [8,4; 12,3]) für Erlotinib-behandelte Patienten verglichen mit 5,2 Monaten (95%-KI: [4,5; 5,8]) in der Chemotherapie-behandelten Gruppe (HR 0,37 [95%-KI: [0,25; 0,54]; $p < 0,0001$). Die EURTAC-Studie zeigte, dass Erlotinib-behandelte Patienten ein längeres PFS, eine höhere Ansprechrate sowie mildere Nebenwirkungen aufwiesen als Chemotherapie-behandelte Patienten. Auch konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass eine Genotypisierung von Patienten nach EGFR-Mutationen sinnvoll ist (Rosell et al., 2012).

Die Ergebnisse der Studie IPASS (Gefitinib vs. Carboplatin+Paclitaxel) werden durch gleichgerichtete Ergebnisse weiterer prospektiver, randomisierter Phase-III-Studien (FIRST-SIGNAL [Gefitinib vs. Cisplatin+Gemcitabin], WJTOG3405 [Gefitinib vs. Cisplatin+Docetaxel] und NEJ002 [Gefitinib vs. Carboplatin+Paclitaxel]) sowie der EURTAC-Studie (Erlotinib vs. Cisplatin+Docetaxel oder Cisplatin+Gemcitabin und bei Unverträglichkeit von Cisplatin Carboplatin+Docetaxel oder Carboplatin+Gemcitabin) unterstützt, die alle ein verlängertes PFS und ein besseres Ansprechen bei Behandlung mit einem EGFR-TKI gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie bei behandlungsnaiven Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Mutationen zeigten (Maemondo et al., 2010; Mitsudomi et al., 2010; Han et al., 2012; Rosell et al., 2012).

In den oben genannten Studien wirkten sich das verlängerte PFS und die verbesserte Ansprechrate jedoch nicht auf das OS aus. Dies könnte möglicherweise durch die Folgetherapien nach Krankheitsprogression der initial mit Chemotherapie behandelten Patienten bedingt sein (Langer, 2012). Des Weiteren wurde in mehreren Studien retrospektiv beobachtet, dass der EGFR-Mutationsstatus auch prognostische Bedeutung hat. So deuten retrospektive Daten von randomisierten kontrollierten Studien mit Gefitinib und Erlotinib (INTACT-1 [Gefitinib mit Cisplatin+Gemcitabin vs. Cisplatin+Gemcitabin], INTACT-2 [Gefitinib mit Carboplatin+Paclitaxel vs. Carboplatin+Paclitaxel]) und TRIBUTE [Erlotinib mit Carboplatin+Paclitaxel vs. Placebo mit Carboplatin+Paclitaxel]), darauf hin, dass Patienten mit EGFR-Mutationen länger überleben als Patienten ohne EGFR-Mutationen, unabhängig davon, welche Therapie sie erhalten haben (Bell et al., 2005; Eberhard et al., 2005).

Definition der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Afatinib umfasst EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.2

Durch die Einführung der zielgerichteten, reversiblen EGFR-TKI konnten erstmals wieder Fortschritte gegenüber den bis dahin unspezifisch eingesetzten, cisplatinbasierten Kombinationschemotherapien zur Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen erreicht werden. Mit dem Ziel einer weiteren Wirksamkeitsverbesserung wurden TKI entwickelt, die die gesamte ErbB-Rezeptorfamilie hemmen und zudem eine irreversible Bindung mit ihrer Zielstruktur eingehen.

Afatinib ist ein solcher irreversibler ErbB-Familienblocker, der in zwei RCT in der Erstlinientherapie eine deutliche Verlängerung des PFS und eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verzögerung der Verschlechterung von NSCLC-Symptomen gegenüber

Cisplatin+Pemetrexed, dem allgemein anerkannten Therapiestandard in Deutschland, sowie Cisplatin+Gemcitabin beim EGFR-mutationspositiven, fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC erreicht hat. Zusätzlich zeigte Afatinib in einer Netzwerk-Meta-Analyse einen positiven Trend für die Endpunkte OS und PFS gegenüber Gefitinib und Erlotinib. Das PFS war statistisch signifikant bei Patienten mit häufigen Mutationen im Vergleich zu Gefitinib. Des Weiteren bestätigte eine einarmige Phase-II-Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Afatinib auch in der Zweitlinientherapie.

In vivo und *in vitro* Daten zur Wirksamkeit von Afatinib vs. Gefitinib und Erlotinib unterstützen die Annahme, dass der irreversible ErbB-Familienblocker bei der Behandlung von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen ein breiteres Wirksamkeitsspektrum hat.

Aufgrund des neuartigen Wirkprinzips, einer verlängerten und breiteren Inhibition der Zielstrukturen und der bisherigen präklinischen (*in vivo* und *in vitro*) und klinischen Daten wird erwartet, dass EGFR-mutationspositive NSCLC-Patienten im Vergleich zu den bereits vorhanden Therapien von Afatinib mehr profitieren können und somit der medizinische Bedarf besser gedeckt wird.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Fortschritte in der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC durch Einführung der neuen zielgerichteten Therapien

Vor Einführung der neuen zielgerichteten Therapien standen lediglich verschiedene platinbasierte Chemotherapiekombinationen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC zur Verfügung. Diese systemischen Chemotherapiekombinationen wiesen jedoch nur eine mäßige spezifische Wirksamkeit auf. Durch die Einführung der TKI (gegen EGFR gerichtet) Erlotinib und Gefitinib konnten erstmals wieder Fortschritte in der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC (Verlängerung des PFS, Symptomkontrolle, Verbesserung der HRQoL) erreicht werden (Erlotinib: [Shepherd et al., 2005; Rosell et al., 2012]; Gefitinib [Mok et al., 2009; Douillard et al., 2010]).

Der Wirkmechanismus dieser neuen zielgerichteten Therapien basiert auf den bereits oben beschriebenen, spezifischen molekularen Charakteristika (wie z. B. eine aktivierende EGFR-Mutation) des Lungenkrebses.

Die relativ neue Medikamentengruppe der zielgerichteten EGFR-TKI ist der platinhaltigen Kombinationschemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nicht nur in der Wirksamkeit überlegen, sondern ist dabei insgesamt auch besser verträglich (Köhler und Schuler, 2013). Während in der Studie von Scagliotti et al. (2008) die bisher besten Ergebnisse für die Chemotherapiekombination von Cisplatin+Pemetrexed mit einem PFS von

5,3 versus 4,7 Monaten für die Cisplatin+Gemcitabin Kombination erreicht wurden (Scagliotti et al., 2008), zeigen die Ergebnisse der IPASS-Studie ein PFS für EGFR-mutationspositive Patienten in der Gefitinib-Gruppe von 9,5 versus 6,3 Monate für die Carboplatin+Paclitaxel-Behandlungsgruppe (Mok et al., 2009; Fukuoka et al., 2011). In der europäischen Zulassungsstudie EURTAC konnte ein ähnlicher PFS-Wert für die Erlotinib-Gruppe von 9,7 versus 5,2 Monaten für den Chemotherapie-Vergleichsarm bei NSCLC-Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen (Del 19, L858R) erreicht werden (Rosell et al., 2012). In einer aktuellen Studie von Wang et al. (2013) wurde zudem gezeigt, dass es sinnvoll ist, EGFR-TKI vor der Chemotherapie einzusetzen, da eine Chemotherapie EGFR-TKI-resistente Mutationen induzieren kann (Wang et al., 2013).

Während bereits die Einführung der reversiblen und selektiv auf EGFR gerichteten TKI einen Quantensprung in der Behandlung des mutationspositiven NSCLC bedeutete, führten weitere Überlegungen dazu, dass, aufgrund der gegenseitigen Abhängigkeiten aller Mitglieder der ErbB-Familie untereinander, ein an mehreren Vertretern der ErbB-Familie angreifender TKI, der zudem durch eine dauerhafte Bindung eine verlängerte Inhibition des Rezeptors bewirkt, eine noch stärkere Wirksamkeit erreichen könnte (Doebele et al., 2010).

Daher war das Ziel zukünftiger Therapien für die Behandlung des EGFR-mutationspositiven NSCLC irreversible und an mehrere Mitglieder der ErbB-Familie bindende TKI zu entwickeln bzw. einzusetzen, um somit durch eine gesteigerte Wirksamkeit den medizinischen Bedarf für diese Patientenpopulation besser decken zu können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Afatinib

Afatinib (Giotrif[®]) ist ein ErbB-Familienblocker, der irreversibel an die Tyrosinkinasedomäne des EGFR, ErbB2 und ErbB4 bindet und damit sowohl deren Phosphorylierung als auch die Transphosphorylierung des ErbB3-Rezeptors verhindert. Hierdurch werden drei Mitglieder der ErbB-Familie direkt und zusätzlich ErbB3 indirekt blockiert (Li et al., 2008; Solca et al., 2012) (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Dieser neuartige Wirkmechanismus unterscheidet sich damit klar von dem der reversiblen TKI Erlotinib und Gefitinib, die lediglich gegen den EGFR gerichtet sind und nur eine reversible Bindung an den Rezeptor erlauben. In der Onkogenese des NSCLC können jedoch mehrere Mitglieder der ErbB-Familie aufgrund einer Mutation eine wichtige Rolle spielen (Yarden und Pines, 2012). Der EGF-Rezeptor ist mit 10%-15% der NSCLC-Patienten das am häufigsten von sogenannten aktivierenden Mutationen betroffene Familienmitglied der ErbB-Familie (Rosell et al., 2009). Die häufigsten EGFR-Mutationen sind Deletionen im Exon 19 (Del 19) und die L858R-Punktmutation im Exon 21 (Heukamp et al., 2011). Für die Signaltransduktion des EGFR ist die Dimerisierung ein entscheidender Schritt. In diesem Zusammenhang wird ErbB2 als bevorzugter Dimerisationspartner beschrieben (Graus-Porta et al., 1997). Zusammen mit ErbB3 bildet ErbB2 das am stärksten wirksamste Onkogen, eine sogenannte „oncogenic unit“ (Hellyer et al., 2001). In 2%-4% aller NSCLC finden sich auch Mutationen im ErbB2-Gen selbst (Spicer und Rudman, 2010). In einer Studie, bei der 3.800

NSCLC-Patienten auf das Vorliegen einer ErbB2-Mutation untersucht wurden, wiesen 1,7% der Patienten (n=65) eine ErbB2 in-frame Insertion in Exon 20 auf (Mazieres et al., 2013). Wie bei EGFR-Mutationen korreliert das Auftreten von ErbB2-Mutationen bei Adenokarzinom-Patienten mit dem weiblichen Geschlecht, dem Nichtraucher-Status und einer asiatischen Herkunft (Shigematsu et al., 2005). Auch die Bedeutung von ErbB4 in der Fehlregulierung der ErbB-Familien-Signalkaskade gewinnt zunehmend an Bedeutung (Rudloff und Samuels, 2010).

Aufgrund des weiten Wirkspektrums auf die gesamte ErbB-Familie und der Irreversibilität der kovalenten Bindung, welche mit einer prolongierten Signalunterdrückung einhergeht, erwartet man von Afatinib eine größere Wirksamkeit im Vergleich zu den bisherigen reversiblen TKI, die lediglich gegen EGFR gerichtet sind (Li et al., 2008; Ou, 2012; Solca et al., 2012).

In vitro Daten zur Wirksamkeit von Afatinib im Vergleich zu Gefitinib und Erlotinib unterstützen die Hypothese, dass der irreversible ErbB-Familienblocker bei der Behandlung von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen ein anderes Wirksamkeitsspektrum hat. In Rezeptor-Bindungsstudien zeigte Afatinib eine hohe, selektive, inhibitorische Wirksamkeit gegen ErbB-Kinasen mit mittleren inhibitorischen Konzentrationen (IC₅₀) zwischen 0,5 und 14 nM (Li et al., 2008; Solca et al., 2012).

In *in vivo* Krankheitsmodellen mit Deregulation des ErbB-Signalweges bewirkt Afatinib als Einzelsubstanz eine wirksame Blockade der Signalübertragung über ErbB-Rezeptoren und hemmt auf diese Weise das Tumorwachstum oder bewirkt eine Tumorrückbildung. NSCLC-Modelle mit den EGFR-Mutationen L858R oder Del 19 sprechen besonders empfindlich auf eine Afatinib-Therapie an. Afatinib besitzt *in vitro* bei mehreren NSCLC-Zelllinien und *in vivo* bei Tumormodellen (Xenotransplantate oder transgene Modelle) auch noch bei mutierten EGFR-Isoformen mit bekannter Resistenz (wie beispielsweise T790M) gegenüber den reversiblen EGFR-Inhibitoren Erlotinib und Gefitinib eine signifikante Antitumor-Wirkung (Li et al., 2008). Auch die Amplifikation von ErbB2 scheint mit einer erworbenen Resistenz gegenüber Erlotinib, nicht aber gegenüber Afatinib, einherzugehen (Blakely und Bivona, 2012; Takezawa et al., 2012).

Die klinische Wirksamkeit von Afatinib wurde anhand des breiten LUX-Lung Studienprogramms untersucht. Die Studien zeigen bei behandlungsnaiven oder mit einer Chemotherapie vorbehandelten NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen eine vielversprechende Wirksamkeit (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011; Yang et al., 2012; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Chen et al., 2013; Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013).

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie) mit einem ECOG-PS 0-1

Die bisherigen klinischen Ergebnisse von Phase-III-Studien (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6) zeigen, dass sich der neuartige Wirkmechanismus von Afatinib – die irreversible Hemmung sämtlicher Mitglieder der ErbB-Familie – in einer deutlichen Verlängerung des PFS beim

fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC widerspiegelt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b). Dies war in der LUX-Lung 3 Studie im Vergleich zum bisherigen evidenzbasierten und allgemein anerkannten Therapiestandard Cisplatin+Pemetrexed in der Erstlinien-Therapie eindrucksvoll der Fall. Die PFS-Analyse erfolgte nach 221 PFS-Ereignissen und schloss 152 Patienten (66,1%) im Afatinib-Arm und 69 Patienten (60,0%) im Cisplatin+Pemetrexed-Arm ein. Das mediane PFS der unabhängigen Bewertung lag bei 11,1 Monaten im Afatinib-Arm und 6,9 Monaten im Cisplatin+Pemetrexed-Arm (HR: 0,58; 95%-KI: [0,43; 0,78]; p=0,0004). Die Differenz des medianen PFS betrug somit 4,2 Monate. Der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 12 und 18 Monaten ohne Krankheitsprogression lebten, wurde durch Afatinib mehr als verdoppelt und betrug nach 12 Monaten 46,5% vs. 22,0% und nach 18 Monaten 26,4% vs. 8,6%. Die signifikante Verlängerung des PFS war von einer Besserung bzw. Verzögerung der Verschlechterung von krankheitsbezogenen Symptomen begleitet, die anhand von standardisierten Lebensqualitäts-Fragebögen der EORTC bestimmt wurden (QLQ-C30 und QLQ-LC13) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c).

Hinsichtlich des OS konnte in der LUX-Lung 3 Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf Basis unreifer Daten festgestellt werden. Die Überlebensdaten zum ersten Datenschnitt im Februar 2012 zeigten, dass 67 Patienten im Afatinib-Arm (29,1% der Gesamtpopulation) und 31 Patienten im Chemotherapie-Arm (27,0% der Gesamtpopulation) verstorben waren (insgesamt 28,4% aller möglichen Ereignisse); die HR betrug 1,12 (95%-KI: [0,73; 1,73]; p=0,6046). Die Wahrscheinlichkeit, nach 24 Monaten am Leben zu sein, betrug 60,3% im Afatinib-Arm und 62,9% im Chemotherapie-Arm. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts im Januar 2013, der auf Anfrage der Zulassungsbehörden durchgeführt wurde, waren 116 Patienten im Afatinib-Arm (50,4%) und 59 Patienten im Chemotherapie-Arm (51,3%) gestorben; die HR betrug 0,91 (95%-KI: [0,66; 1,25]; p=0,5457).

Diese Ergebnisse zur Wirksamkeit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed wurden durch die Ergebnisse der LUX-Lung 6 Studie (Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin) bestätigt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b).

Netzwerk-Meta-Analyse (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6) (Lungershausen et al., 2013)

Beim Vergleich der relativen Behandlungseffekte von Afatinib gegenüber Erlotinib und Gefitinib mittels einer Netzwerk-Meta-Analyse zeigten sich ähnliche Effekte. Diese Analyse basierte auf den Studienergebnissen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien sowie den publizierten Studiendaten zur Anwendung von Erlotinib und Gefitinib bei therapie-naiven Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (Lungershausen et al., 2013). In der Auswertung durch den Prüfarzt zeigte sich ein positiver Trend für Afatinib für den Endpunkt PFS gegenüber Gefitinib (HR: 0,70; 95%-KI: [0,43; 1,10]) und Erlotinib (HR: 0,82; 95%-KI: [0,50; 1,30]) in der Intention to Treat-Population. Bei Patienten mit häufigen Mutationen war das PFS statistisch signifikant länger unter Afatinib-Behandlung im Vergleich zu Gefitinib (HR: 0,61; 95%-KI: [0,38; 0,93]), es bestand ebenfalls ein positiver Trend für Afatinib gegenüber Erlotinib (HR: 0,69; 95%-KI: [0,41; 1,10]).

Für den Vergleich der OS-Daten wurden unreife Ergebnisse der LUX-Lung 3 (2. Datenschnitt: Januar 2013) und LUX-Lung 6 Studien (Datenschnitt: Oktober 2012) verwendet. Afatinib-Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC hatten ein im Trend längeres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Patienten, die mit den bisherigen reversiblen TKI behandelt wurden (Gefitinib: HR: 0,84; 95%-KI: [0,55; 1,30]; Erlotinib: HR: 0,80; 95%-KI: [0,56; 1,14]).

Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweitlinie)

Patienten der Studie LUX-Lung 2 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011), die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten (Zweitlinie), erreichten mit 40 mg Afatinib (N=7) ein medianes PFS von 4,5 Monaten und mit 50 mg Afatinib (N=61) von 8,3 Monaten (unabhängige Bewertung). Die objektive Ansprechrate lag bei 57,1% bzw. 57,4% (unabhängige Bewertung). Das mediane OS betrug bei den mit 40 mg Afatinib behandelten Patienten 14,6 Monate und 24,0 Monate in der 50 mg Afatinib-Gruppe.

Fazit

Die klinischen Daten zeigen, dass der neuartige Wirkmechanismus von Afatinib mit einem breiten Wirkspektrum auf die gesamte ErbB-Familie und einer prolongierten Signalunterdrückung durch eine irreversible Bindung an den Rezeptor mit einer verbesserten Wirksamkeit einhergeht. Gegenüber Cisplatin-basierten Chemotherapien (Cisplatin+Pemetrexed und Cisplatin+Gemcitabin) zeigten die Ergebnisse der Phase-III-Studien, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, ein bislang nicht erreichtes PFS sowie im Vergleich zu den EGFR-TKI Erlotinib und Gefitinib in einer Netzwerk-Meta-Analyse einen positiven Trend für PFS und OS jeweils zugunsten von Afatinib.

Weitere Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten im Hinblick auf die Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit von Afatinib, bezogen auf die unterschiedlichen Therapielinien, werden im Einzelnen in Modul 4A dargestellt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.3

Daten zur Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms sowie weitere epidemiologische Daten zu histologischen Subgruppen, zu genetischen Subformen, zum Krankheitsstadium und Vortherapien werden in Deutschland bisher nicht auf nationaler Ebene in einem klinischen Krebsregister (KKR) erfasst. Zur Bestimmung der Zielpopulation wurden verschiedene Quellen verwendet, die mittels einer systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden. Somit ist die verfügbare Datenlage sehr heterogen.

Die Zielpopulation beläuft sich insgesamt auf 1.989 Patienten (Minimum: 1.604; Maximum: 2.374). Die Minimum- und Maximum-Werte wurden ebenfalls berechnet, um die heterogenen

Datenlage zu berücksichtigen. Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergeben sich - analog zu Tabelle 3-2 – folgende Werte:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Afatinib (Giotrif®)	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	beträchtlich (Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed) bis erheblich (Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin)	1.443
	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar	361
	EGFR-TKI-naive, (mit einer Chemotherapie vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar	185
	EGFR-TKI-naive, (mit mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar	Keine Angabe möglich

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Methodisches Vorgehen

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms (International Classification of Diseases [ICD]-10 C33 „Bösartige Neubildung der Trachea“ und C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, 2013) sowie zur Bestimmung der Zielpopulation für Afatinib im Hinblick auf die gewählten ZVT wurden zunächst Schlüsselfragen formuliert.

Anhand dieser Schlüsselfragen wurde die Suchstrategie für eine systematische Literaturrecherche und das Analyseverfahren bestimmt.

Schlüsselfragen

- **Inzidenz** – Wie viele Patienten erkranken jährlich neu an einem Lungenkarzinom?
- **Sterbefälle** – Wie viele Patienten sterben jährlich an einem Lungenkarzinom?
- **Überleben** – Wie hoch ist die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten mit einem Lungenkarzinom?
- **Prävalenz** – Wie viele Patienten leben aktuell mit der Diagnose Lungenkarzinom? Mit den oben genannten Variablen Inzidenz, Sterbefälle und Überlebensraten kann sodann die Gesamtpopulation der noch lebenden Patienten mit Lungenkarzinom bestimmt werden.
- **NSCLC** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit NSCLC an der Gesamtprävalenz des Lungenkarzinoms?
- **Verteilung der Stadien** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB/IV nach UICC 7. Auflage)?
- **Verteilung nach Histologie** – Wie hoch ist der Anteil der unterschiedlichen histologischen Subtypen an der Gesamtheit der Patienten mit NSCLC?
- **EGFR-mutationspositiv** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen?
- **Verteilung nach ECOG-PS** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit ECOG-PS 0-1 und ECOG-PS 2?
- **Verteilung der Patienten nach Therapielinien** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit Erst-, Zweit-, Dritt- und Folgelinien-Therapie?
- **Verteilung der Patienten nach Vortherapie** – Wie hoch ist der Anteil der TKI-naiven Patienten, die mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelt wurden?
- **Anteil der GKV-Patienten** – Wie viele Patienten sind in einer gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert?

Die zu bestimmenden Variablen wurden anhand der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche geschätzt bzw. berechnet (Schmidt et al., 2013).

Epidemiologische Daten

Da Daten zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität des Lungenkarzinoms sowie weitere epidemiologische Daten zu histologischen Subgruppen, zu genetischen Subformen, zum Krankheitsstadium bei Erstdiagnose sowie zu Vortherapien des Lungenkarzinoms in Deutschland bisher nicht auf nationaler Ebene in einem KKR erhoben wurden, muss die Bestimmung bzw. die Abschätzung der Zielpopulation aus vorhandenen Daten und Studien abgeleitet werden. Somit werden in der nachfolgenden Beschreibung der epidemiologischen

Datenlage für die Zielpopulation, verschiedene Quellen verwendet. Die Informationsbeschaffung erfolgte basierend auf einer systematischen Literaturrecherche (siehe Abschnitt 3.2.5) (Schmidt et al., 2013).

Darstellung der Ergebnisse

Im Folgenden werden für die oben genannten Variablen die identifizierten epidemiologischen Publikationen bzw. Referenzen aus der systematischen Literaturrecherche beschrieben. Wenn verfügbar, wurden Referenzen zu epidemiologischen Daten aus Deutschland herangezogen. Die relevanten epidemiologischen Daten je Referenz werden tabellarisch dargestellt und darauf basierend die Minimum-, Maximum- und Mittelwerte je Variable in einer weiteren Tabelle zusammengefasst. Aufgrund der Heterogenität der identifizierten Referenzen wurden die Mittelwerte, basierend auf den jeweiligen Minimum- und Maximum-Werten, dividiert durch zwei berechnet. Abweichungen werden nachfolgend erklärt und begründet.

Nach Bestimmung aller Variablen erfolgt die Berechnung der Zielpopulation wie in Abbildung 3-1 dargestellt.

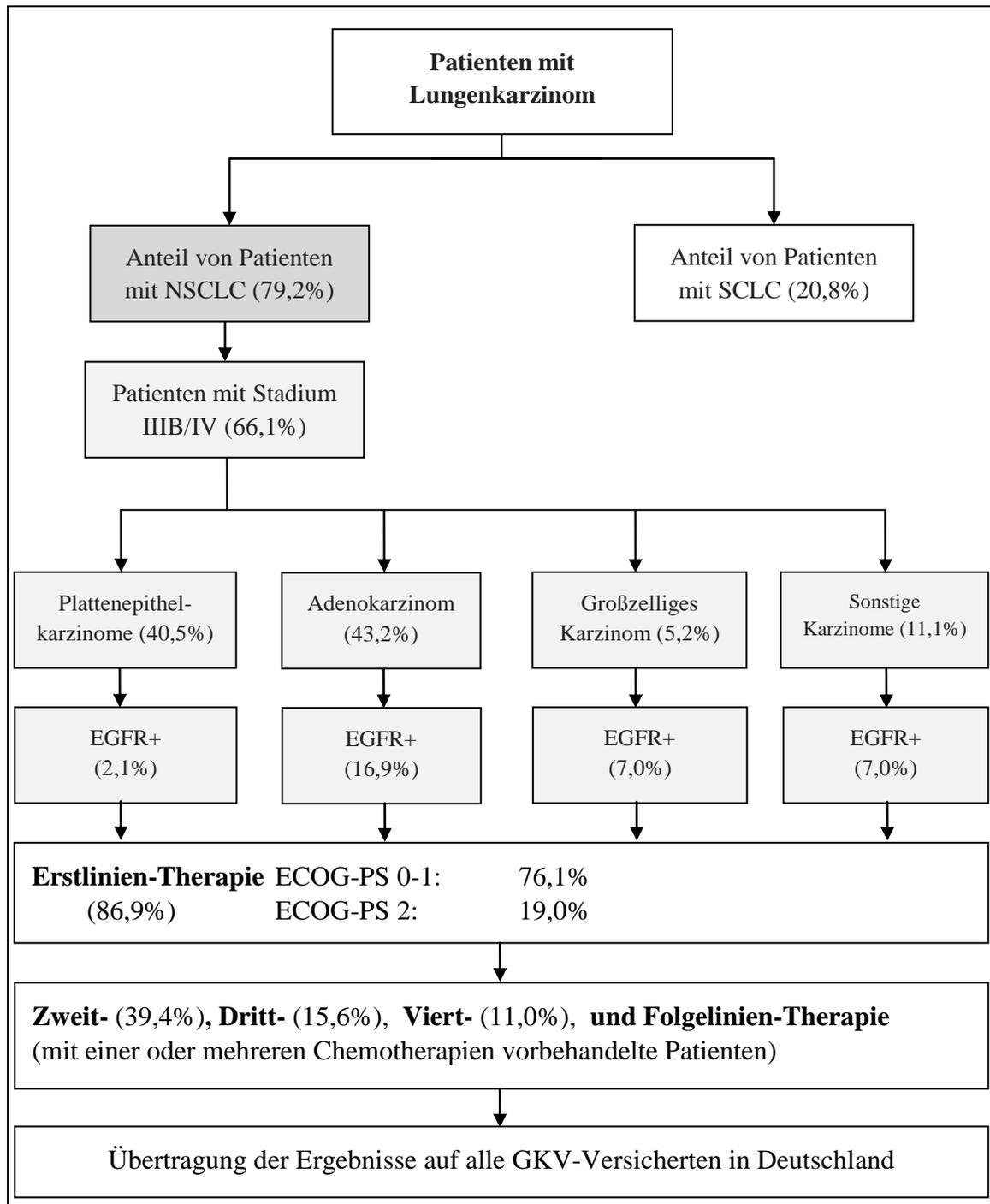


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

(mittlere Werte aus Datenanalysen angenommen)

Quelle: (Schmidt et al., 2013)

Inzidenz und Sterbefälle

Zur Bestimmung der Anzahl der Neuerkrankungen bzw. der Inzidenz und der Sterbefälle des Lungenkarzinoms in Deutschland wird ein Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 2000-2008 als Hauptquelle herangezogen (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012).

Im Jahr 2008 erkrankten insgesamt 49.530 Menschen, 33.960 Männer und 15.570 Frauen, in Deutschland neu an einem Lungenkarzinom (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012). Damit ist das Lungenkarzinom die vierthäufigste Krebserkrankung mit einem Anteil von 10,4% aller neuen Krebserkrankungen (International Agency for Research in Cancer, 2008). Die Neuerkrankungen entsprechen einer Neuerkrankungsrate von 44,7 pro 100.000 Personen. Die Erkrankungsrate steigt mit dem Alter an und liegt bei Männern deutlich höher als bei Frauen. Während die Neuerkrankungsrate bei Männern im Zeitraum zwischen 2000 und 2008 von 72,7 auf 60,6 pro 100.000 Männer gesunken ist, konnte bei Frauen im gleichen Zeitraum ein Anstieg von 19,4 auf 24,3 pro 100.000 Frauen beobachtet werden (Tabelle 3-F) (Robert Koch-Institut, 2012).

Für das Jahr 2008 sind 42.346 Sterbefälle (29.505 Männer und 12.841 Frauen) aufgrund eines Lungenkarzinoms gemeldet worden (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012). Bei den Sterbefällen ist das Lungenkarzinom mit 19,7% aller Krebs-Sterbefälle die häufigste Todesursache (International Agency for Research in Cancer, 2008). Die Sterberaten nehmen ebenfalls mit dem Alter zu und sind bei Männern mehr als doppelt so hoch wie bei Frauen. Zwischen 2000 und 2008 hat die Sterberate bei Männern abgenommen von 62,6 zu 52,3 pro 100.000 Männer, während sie bei Frauen von 15,7 auf 19,2 pro 100.000 Frauen angestiegen ist (Tabelle 3-F) (Robert Koch-Institut, 2012).

Tabelle 3-F: Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten, Sterbefälle und Sterberaten hinsichtlich Lungenkarzinoms in Deutschland

Variable	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Neuerkrankungen (n) ^a	45.470	45.120	45.700	46.930	48.240	47.970	48.730	48.930	49.530
Rate pro 100.000 ^{a, b}	41,8	41,7	42,6	44,2	46,2	42,3	43,2	43,8	44,7
Frauen (n)	11.730	11.760	12.610	12.850	13.620	13.930	14.490	15.280	15.570
Rate pro 100.000 ^b	19,4	19,4	20,4	20,8	21,8	22,1	22,9	24,0	24,3
Alter <60 ^a	9,9	9,8	10,2	10,6	10,9	11,3	11,9	12,7	12,9
Alter 60-64	53,2	53,0	52,3	62,1	64,9	71,0	76,1	83,0	87,1
Alter 65-69	65,8	70,3	79,7	68,6	77,3	78,6	82,5	87,0	88,5
Alter 70-74	85,5	89,7	88,8	94,3	101,2	92,8	100,2	92,2	101,7
Alter 75-79	93,1	86,4	100,9	99,5	106,7	111,0	108,8	122,6	116,6
Alter 80-84	113,8	116,2	106,1	105,6	111,7	115,6	111,2	112,3	120,3
Alter 85+	90,8	73,3	95,9	87,8	82,0	81,7	88,3	98,9	85,9
Männer (n)	33.740	33.360	33.090	34.080	34.620	34.040	34.240	33.650	33.960
Rate pro 100.000 ^b	72,7	70,0	67,7	67,9	67,7	64,7	63,9	61,4	60,6
Alter <60 ^a	21,3	20,6	20,2	19,9	20,7	20,2	20,2	20,6	20,6
Alter 60-64	198,5	194,1	197,0	213,8	203,9	195,2	198,1	191,6	187,3
Alter 65-69	322,9	307,5	287,8	273,5	270,5	268,2	262,5	255,2	264,0
Alter 70-74	442,5	430,8	428,8	406,4	389,8	376,5	357,2	337,5	321,4
Alter 75-79	471,6	447,0	413,9	438,4	457,2	441,7	443,2	422,1	421,9
Alter 80-84	543,8	518,0	495,5	558,1	528,6	499,1	477,1	479,4	481,6
Alter 85+	471,1	417,4	375,8	369,3	412,6	354,9	411,9	342,2	324,1
Sterbefälle (n) ^a	38.990	38.569	39.132	39.323	39.846	40.681	40.771	41.522	42.346
Rate pro 100.000 ^{a, b}	35,5	35,1	36,0	36,6	37,7	35,2	35,6	36,3	37,5
Frauen (n)	9.846	10.005	10.390	10.646	11.026	11.701	11.873	12.379	12.841
Rate pro 100.000 ^b	15,7	15,8	16,3	16,5	17,0	17,9	18,1	18,5	19,2
Alter <60 ^a	7,1	7,1	7,6	7,6	7,9	8,8	8,7	8,9	9,5
Alter 60-64	40,4	40,9	42,0	44,2	50,4	52,3	59,6	62,8	64,3
Alter 65-69	57,4	55,2	56,2	54,3	57,2	59,9	61,5	66,1	70,4
Alter 70-74	77,6	79,0	78,5	83,3	78,3	78,5	76,8	77,0	79,6
Alter 75-79	87,5	90,7	89,7	90,3	94,4	99,7	100,8	99,7	104,7
Alter 80-84	93,8	93,2	100,3	100,4	99,7	106,3	100,8	112,5	107,6
Alter 85+	88,2	86,2	88,5	91,7	92,6	95,8	99,1	102,8	102,1
Männer (n)	29.144	28.564	28.742	28.677	28.820	28.980	28.898	29.143	29.505
Rate pro 100.000 ^b	62,6	59,8	58,7	57,2	55,9	54,7	53,7	52,7	52,3
Alter <60 ^a	17,9	16,2	16,3	16,2	15,7	15,6	16,4	16,0	16,1
Alter 60-64	176,4	166,8	167,4	163,0	163,8	161,1	160,8	155,2	157,7
Alter 65-69	282,3	255,4	249,4	236,8	233,2	227,3	217,2	224,1	223,0
Alter 70-74	375,1	378,5	361,3	356,4	339,5	321,3	303,7	287,0	286,2
Alter 75-79	440,3	421,0	411,6	404,8	412,5	412,7	395,6	403,9	392,8
Alter 80-84	450,3	450,8	439,3	428,3	427,4	445,3	421,0	429,0	424,5
Alter 85+	368,3	370,1	359,8	342,0	321,5	321,9	351,3	347,0	352,4

a. Eigene Berechnungen; b. Altersstandardisiert nach Europastandard

Quelle: (Robert Koch-Institut, 2012)

Zur Bestimmung der altersstandardisierten Neuerkrankungsraten für die Gesamtanzahl der Neuerkrankungen mit Lungenkrebs (z. B. n=49.530 im Jahr 2008) wurden die rohen altersspezifischen Neuerkrankungsraten mit der Anzahl der Bevölkerung in der jeweiligen

Altersgruppe der Europa-Standardpopulation (alte Europabevölkerung) multipliziert. Die dadurch errechneten Neuerkrankungsfälle je Altersgruppe wurden dann summiert und durch die Gesamtbevölkerung der Standardbevölkerung (n=200.000) dividiert. Demnach wurden die beobachteten altersspezifischen Neuerkrankungsraten auf die europäische Standardbevölkerung angewendet (direkte Standardisierung). Die Berechnung der altersstandardisierten Sterberaten wurde analog durchgeführt.

Überleben und Prävalenz

Die Prävalenz kann auf Basis der jährlichen Inzidenz, der jährlichen Sterbefälle oder der 5-Jahres-Überlebensraten geschätzt werden. Die vom RKI geschätzte Prävalenz kann jedoch abweichen, je nachdem welche 5-Jahres-Überlebensraten zur Schätzung herangezogen werden. Das relative 5-Jahres-Überleben beim Lungenkarzinom liegt in Deutschland für Männer bei 15,0% (Minimum-Maximum: 11,0%-18,0%) und für Frauen bei 19,0% (Minimum-Maximum 16,0%-25,0%) und zeigt demnach eine ungünstige Prognose (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012). Das RKI geht nach seiner Prognose für das Jahr 2012 von einem leichten Anstieg der Neuerkrankungen (n=51.400) aus und schätzt die 5-Jahres-Prävalenz auf 61.500 (38.600 Männer und 22.900 Frauen) für das Jahr 2012 (Tabelle 3-G) (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012). Im Hinblick auf die 5-Jahres-Prävalenz ist das Lungenkarzinom an siebter Stelle mit einem Anteil von 4,0% aller Krebserkrankungen vertreten (International Agency for Research in Cancer, 2008). Dieser niedrige Anteil an der 5-Jahres-Prävalenz liegt an der ungünstigen Prognose des Lungenkarzinoms (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012).

Tabelle 3-G: Prognostizierte Anzahl Neuerkrankungen, Neuerkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenz hinsichtlich Lungenkarzinom in Deutschland, 2012

	Männer	Frauen	Gesamt
Neuerkrankungen (n)	33.700	17.700	51.400
Neuerkrankungsrate pro 100.000 ^a	55,9	26,8	45,7 ^b
5-Jahres-Prävalenz (n)	38.600	22.900	61.500
a. Altersstandardisiert nach Europastandard			
b. Eigene Berechnungen			

Quelle: (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012)

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zur Darstellung der wesentlichen zu erwartenden Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre, muss zunächst die Inzidenz fortgeschrieben werden. Obwohl die historischen Daten des RKI gezeigt haben, dass die Inzidenzrate für Männer abgenommen und für Frauen zugenommen hat, wird erwartet, dass dieser Trend in den nächsten Jahren ein Plateau erreichen wird. Deshalb wurde für die Trendanalyse ab 2008 von konstanten altersspezifischen Inzidenzraten ausgegangen. Zur Berechnung der Inzidenz werden für Frauen und Männer getrennt die altersspezifischen Inzidenzraten (von 2008) je Altersgruppe multipliziert mit der deutschen Gesamtbevölkerung in der jeweiligen Altersgruppe (United Nations, 2010) und dann durch 100.000 dividiert. Die Summe der altersspezifischen Inzidenz für Frauen und Männer ergibt die Gesamtinzidenz. Diese Berechnung wird für 2013 bis 2018 auf Basis der prognostizierten, deutschen Gesamtbevölkerung der Vereinten Nationen (United Nations [UN]) durchgeführt. Aufgrund der demografischen Verschiebung in den Altersgruppen wird trotz konstanter, altersspezifischer Inzidenzraten die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom insgesamt zunehmen.

Die 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2012-2018 wird anhand der Überlebensrate und der Inzidenz hochgerechnet. Dazu müsste zunächst die Überlebensrate für das Jahr 2012 berechnet werden, die vom RKI allerdings nicht veröffentlicht wurde. Dies erfolgt daher anhand folgender Formel:

$$\text{Prävalenz} = \text{Inzidenz} \times 5 \text{ (5-Jahres-Prävalenz)} \times \text{Überleben} \text{ (Fletcher und Fletcher, 2007)}.$$

Nimmt man für die Berechnung der Überlebensrate im Jahr 2012 eine Inzidenz von 51.400 und die vom RKI für 2012 prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz von 61.500 Patienten an (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012), so würde sich aus diesen beiden Annahmen eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 23,9% ergeben:

$$\text{Überleben} = \text{Prävalenz} / [\text{Inzidenz} \times 5 \text{ (5-Jahre)}]$$

$$\text{Überleben} = 61.500 / (51.400 \times 5) = 23,9\%$$

Demnach müsste das RKI für 2012 bei seiner Prognose von einem verbesserten 5-Jahres-Überleben als für das Jahr 2008 dokumentiert ausgegangen sein (15,0% [Minimum-Maximum: 11,0%-18,0%] für Männer und 19,0% [Minimum-Maximum: 16,0%-25,0%] für Frauen) (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012). Basierend auf diesen Werten wurden die Minimum (16,2%³) und Maximum 5-Jahres-Überlebensraten (23,9%) für die Gesamtbevölkerung berechnet.

³ Die Berechnung erfolgte basierend auf den Durchschnittsraten für Frauen (19,0%) und Männer (15,0%) gewichtet anhand der Neuerkrankungsfälle je Geschlecht.

Da die Inzidenz und die Sterberaten variieren, wird die 5-Jahres-Prävalenz in einer Spanne mit einem Minimum- und einem Maximum-Wert angegeben (Tabelle 3-H). Der Mittelwert berechnet sich aus der Summe des Minimum und Maximum und einer anschließenden Division durch zwei.

Die Entwicklung der Inzidenz und der Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland in den nächsten 5 Jahren ist in Tabelle 3-H aufgezeigt.

Tabelle 3-H: Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland über die nächsten 5 Jahre

Jahr	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz (Mittelwert)	5-Jahres-Prävalenz (Minimum – Maximum)
2013	51.623	51.745	41.723 – 61.766
2014	52.358	52.482	42.318 – 62.646
2015	53.093	53.219	42.912 – 63.526
2016	53.812	53.939	43.493 – 64.386
2017	54.531	54.660	44.074 – 65.246
2018	55.250	55.381	44.655 – 66.107

Quelle: Eigene Berechnungen

Anteil des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit NSCLC an Lungenkarzinomen wurden Registeranalysen herangezogen. Die Analyse der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT) und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) ist die umfassendste Auswertung deutscher KKR. Die Daten für diese Auswertung stammen aus 36 KKR aus 12 Bundesländern⁴. Die aktuelle Auswertung erfasst 15.060 Männer und 6.618 Frauen mit Lungenkarzinom für das Jahr 2009. Diese Stichprobe entspricht etwa 45,0% der jährlichen Neuerkrankungen. Zum Vergleich wurden die Daten des Tumorregisters München (TRM) sowie die Registeranalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) der Firma iOMEDICO analysiert (Tessen, 2013; Tumorregister München, 2013b).

Das Lungenkarzinom wird allgemein in zwei histologische Hauptgruppen/-typen eingeteilt: das SCLC und das NSCLC. Der Anteil der Patienten mit NSCLC liegt bei den drei deutschen Registeranalysen zwischen 78,1% und 80,3% (Tabelle 3-J) und bei einem Mittelwert von 79,2%. Zum Vergleich wird zusätzlich zu den deutschen Registerdaten der Anteil der NSCLC-Patienten an Lungenkarzinomen aus der größten Krebsdatenbank der USA, SEER

⁴ Die einzelnen beteiligten Krebsregister und Bundesländer sind im Kapitel 3.2.5 der Informationsbeschaffung beschrieben.

(Surveillance, Epidemiology and End Results) (National Cancer Institute, 2012), aufgeführt. Die Auswertung der SEER-Datenbank zeigt einen unwesentlich höheren Anteil (86,3%) im Vergleich zum deutschen Durchschnitt (Tabelle 3-I und Tabelle 3-J). Somit wird davon ausgegangen, dass die Daten aus Deutschland eine solide Grundlage für die Bestimmung der Zielpopulation bilden.

Tabelle 3-I: Anteil des NSCLC an Lungenkarzinomen in verschiedenen Registern

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil mit NSCLC
<u>Epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
ADT/KoQk, 2012 (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012)	Deutschland	Registeranalyse (2000-2009)	21.678 ⁵	Lungenkarzinom	79,7% ⁶
TLK 2013 (Tessen, 2013)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2013)	1.785	Lungenkarzinom	78,1%
TRM, 2013 (Tumorregister München, 2013b; Tumorregister München, 2013a)	Deutschland	Registeranalyse (1998-2011)	19.643	Lungenkarzinom	80,3%
<u>Internationale Vergleichsdaten</u>					
SEER, 2012 (National Cancer Institute, 2012)	USA	Registeranalyse (2006-2009)	224.350	Lungenkarzinom	86,3%

⁵ Dies entspricht der Anzahl der Patienten im Jahr 2009. Das Register hat ab dem Jahr 2000 Daten zu Patienten mit Lungenkarzinom ausgewertet. Somit ist der verfügbare Datensatz größer als die Anzahl der Patienten, die sich noch unter Behandlung und damit Teil des Registers sind.

⁶ Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: $1 - [\text{Anzahl der Patienten mit SCLC (n= 27.417)} / \text{Gesamtzahl aller Patienten (n=135.154)}] = 79,7\%$.

Tabelle 3-J: Anteil der Patienten mit NSCLC an Lungenkarzinomen in Deutschland

Histologie	Anteil der NSCLC-Patienten an Lungenkarzinomen		
	Minimum	Mittelwert	Maximum
NSCLC	78,1%	79,2%	80,3%

Quellen: (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012; Tessen, 2013; Tumorregister München, 2013b; Tumorregister München, 2013a)

Stadienverteilung bei Patienten mit NSCLC

Der Anteil der NSCLC-Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose das Stadium IIIB/IV aufwiesen, wurde aus Registeranalysen, einer Marktforschungsstudie und zwei weiteren Studien aus der systematischen Literaturrecherche bestimmt (siehe Abschnitt 3.2.5). Dabei fällt auf, dass der Anteil der Patienten mit Stadium IIIB/IV im TLK (70,5%) (Tessen, 2013) und in der Marktforschungsstudie EU Oncology Monitor von IPSOS (82,0%) (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012) wesentlich höher ist als in allen anderen Studien bzw. Registeranalysen. Die Stadien IIIB/IV liegen bei den Registeranalysen des ADT/KoQK (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012) und des TRM (Tumorregister München, 2013b) bei 59,4% bzw. 56,2%. Der Anteil dieser Stadien ist am niedrigsten in der deutschen Kohortenstudie (50,2%) (Boch et al., 2013) (Tabelle 3-K und Tabelle 3-L). Die beiden letzteren Analysen basieren auf einer wesentlich kleineren Stichprobe als alle anderen Studien.

Während der Anteil der Stadien IIIB/IV direkt aus den Daten des ADT/KoQK berechnet werden konnte, wurde bei den Daten des TRM keine Differenzierung nach Stadium IIIA und IIIB vorgenommen, sondern lediglich die Gesamtanzahl der Patienten mit Stadium III aufgeführt. Um die Anzahl der Patienten mit Stadium IIIB zu schätzen, wurden die Anteile der Patienten im Stadium IIIB aus der ADT/KoQK Registeranalyse (32,3%), der Kohortenstudie von Boch et al. (2013) (42,4%) und dem TLK (50,8%) gemittelt (Mittelwert: 41,8%) und auf die TRM Population übertragen.

Die zum Vergleich herangezogene Auswertung der SEER-Datenbank aus den USA sowie epidemiologischer Daten aus Frankreich zeigen Raten von 64,6% bzw. 71,8% und liegen damit leicht über dem deutschen Durchschnitt von 66,1% (William et al., 2009; Barlesi et al., 2013), der damit als konservative Berechnungsgrundlage eingestuft wird.

Alle in Tabelle 3-K aufgeführten Anteile der Patienten nach Krankheitsstadium wurden unabhängig vom Zeitpunkt der Primärdiagnose bzw. Therapieart (kurativ, neoadjuvant, adjuvant, oder palliativ) vorgenommen, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. In der palliativen Erstlinien-Therapie beträgt der Anteil der Patienten mit Stadium IIIB/IV (n=932) im TLK 85,8% (Tessen, 2013).

Tabelle 3-K: Anteil der Patienten mit Stadium IIIB/IV bei Patienten mit NSCLC

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil Stadium IIIB/IV
<u>Epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
ADT/KoQk, 2012§ (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012)	Deutschland	Registeranalyse (2000-2009)	21.678 ⁷	NSCLC	59,1% ⁸
Boch et al., 2013* (Boch et al., 2013)	Deutschland	Kohortenstudie (2009-2010)	552	NSCLC	50,2%
IPSOS, 2012§ (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012)	Deutschland	Marktforschungsstudie, (2008-2012)	1.022	NSCLC	82,0%
TLK, 2013§ (Tessen, 2013)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2013)	1.275	NSCLC	70,5%
TRM München, 2013§ (Tumorregister München, 2013c)	Deutschland	Registeranalyse (1998-2011)	9.300	NSCLC	56,2%
<u>Internationale Vergleichsdaten</u>					
Barlesi et al., 2013* (Barlesi et al., 2013)	Frankreich	Prospektive Studie	9.464	NSCLC	71,8%
Williams et al., 2009§ (William et al., 2009)	USA	SEER (National Cancer Institute) Registeranalyse§ (1998-2003)	138.063	NSCLC	64,6%

⁷ Dies entspricht der Anzahl der Patienten im Jahr 2009. Das Register hat ab dem Jahr 2000 Daten zu Patienten mit Lungenkarzinom ausgewertet. Somit ist der verfügbare Datensatz größer als die Anzahl der Patienten, die noch in Behandlung und damit Teil des Registers sind.

⁸ Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: Anzahl der Patienten mit Stadium IIIB (n=11.547) + Anzahl der Patienten mit Stadium IV (n= 66.962) = 78.509 Patienten mit Stadium IIIB/IV. Der Anteil der Patienten im Stadium IIIB/IV beträgt demnach 59,1% (77.509/131.183).

* Stadieneinteilung nach UICC 7. Auflage					
§ Stadieneinteilung nach UICC 6. Auflage					

Tabelle 3-L: Verteilung der Patienten mit Stadium IIIB/IV des Lungenkarzinoms in Deutschland

Stadium	Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV		
	Minimum	Mittelwert	Maximum
Stadium IIIB/IV	50,2%	66,1%	82,0%

Quellen: (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012; Boch et al., 2013; Tessen, 2013; Tumorregister München, 2013b)

Verteilung der Histologie bei Patienten mit NSCLC

Das NSCLC kann nach den in Tabelle 3-M und Tabelle 3-N aufgeführten weiteren histologischen Subgruppen differenziert werden: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und andere/sonstige Karzinome. Der Anteil der Adenokarzinome ist in den letzten Jahren (2000-2009) sowohl bei Männern (36,0% auf 49,0% [Abbildung 3-2]) als auch bei Frauen (55,0% auf 70,0% [Abbildung 3-3]) stark gestiegen (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012).

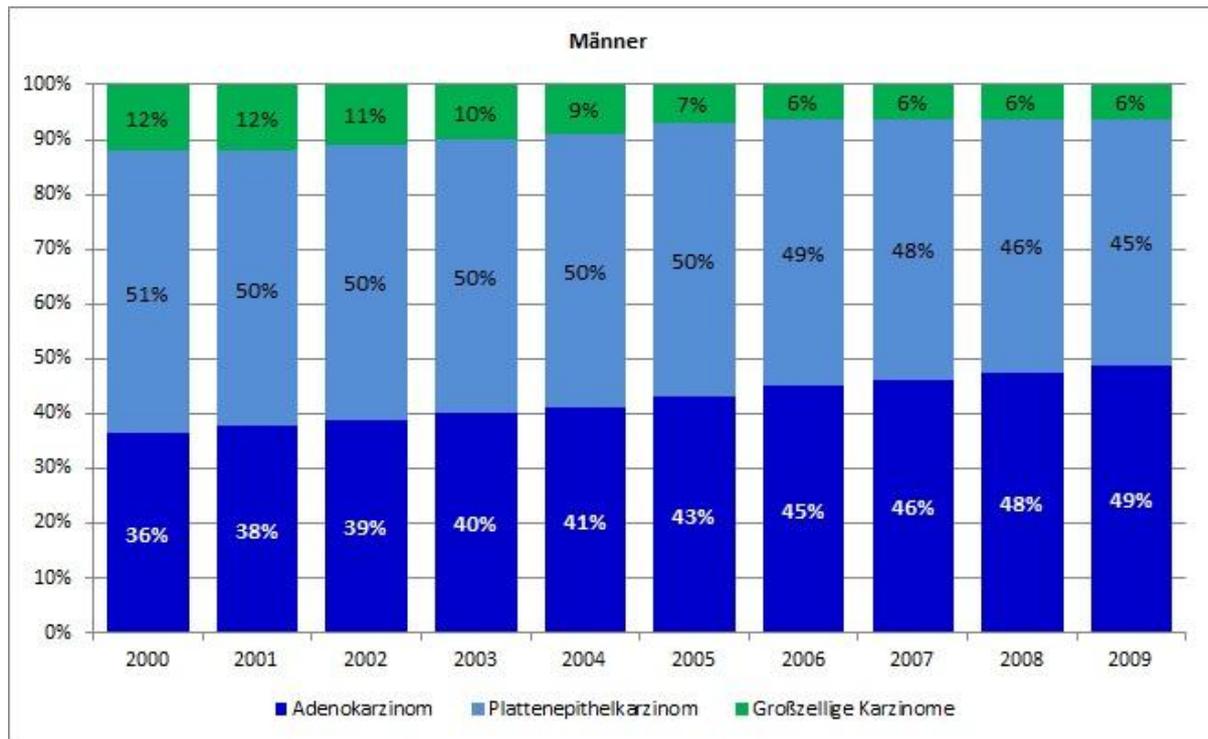


Abbildung 3-2: Anteil der histologischen Untergruppen bei männlichen Patienten mit NSCLC im Verlauf 2000-2009

Quelle: modifiziert aus (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012)

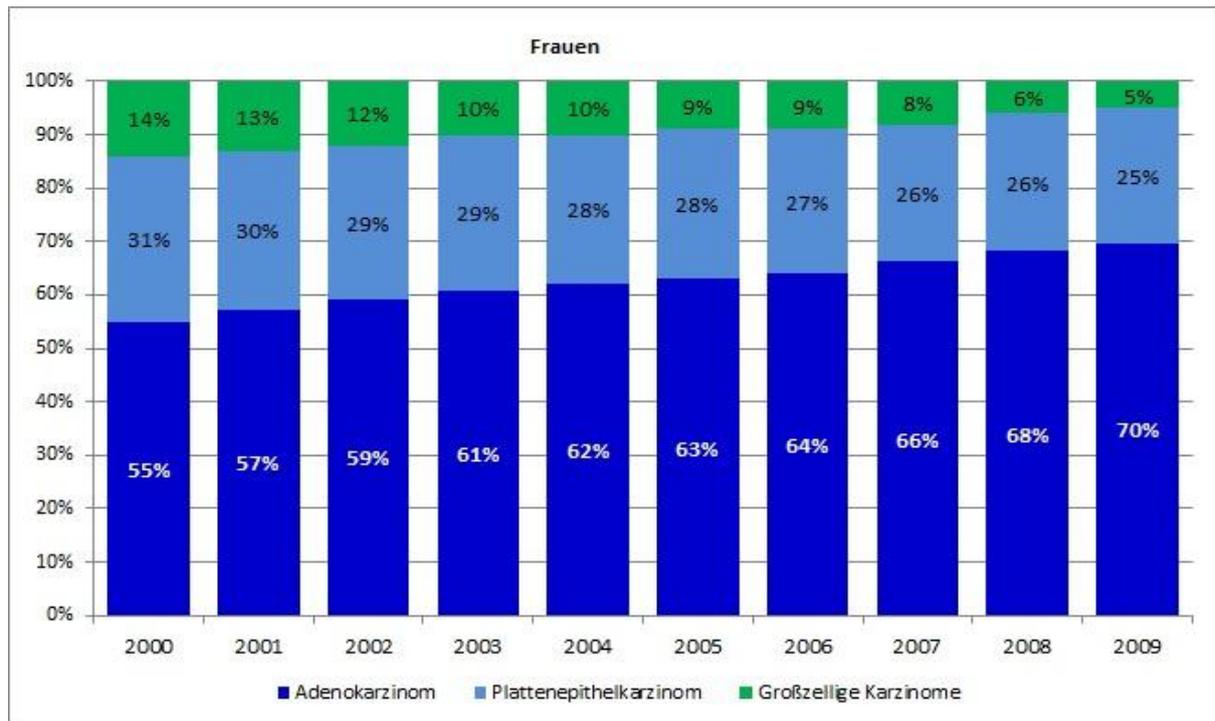


Abbildung 3-3: Anteil der histologischen Untergruppen bei weiblichen Patienten mit NSCLC im Verlauf 2000-2009

Quelle: modifiziert aus (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012)

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche zur Bestimmung der Häufigkeit der histologischen Subgruppen sind in Tabelle 3-M dargestellt. Dabei fällt auf, dass durchschnittlich 43,2% der Patienten ein Adenokarzinom, 40,5% ein Plattenepithelkarzinom, 5,2% großzellige Karzinome und 11,1% sonstigen/andere Karzinomen haben. Unterschiede zwischen den Datenquellen können auf der unterschiedlichen Größe der betrachteten Patientenpopulation beruhen. Die Mittelwerte wurden berechnet, indem die Anzahl der Patienten in den jeweiligen histologischen Subgruppen zunächst berechnet, diese dann summiert und zum Schluss durch die Anzahl aller NSCLC-Patienten geteilt wurde, um zu erreichen, dass die Summe der Anteile aller histologischer Subgruppen 100% ergibt.

Die Auswertung der SEER-Datenbank aus den USA sowie epidemiologischer Daten aus Frankreich bestätigen, dass das Adenokarzinom die größte histologische Subgruppe beim NSCLC darstellt, auch wenn die Raten sehr stark von den deutschen Daten abweichen (Frankreich: 76,1%; USA: 47,9%) (National Cancer Institute, 2012). Abweichungen können aufgrund der unterschiedlich großen Patientenpopulationen sowie ethnischen Unterschieden zurückzuführen sein. Aus diesem Grund erfolgt die Schätzung der Zielpopulation auf Basis der gemittelten deutschen Daten.

Die angegebenen Raten beziehen sich auf die Grundgesamtheit aller Patienten unabhängig von der Therapieart (kurativ neoadjuvant, adjuvant, oder palliativ) zur besseren Vergleichbarkeit aller verwendeten Referenzen. Die Verteilung der Histologie bei Patienten in

palliativer Behandlung ist wie folgt: Plattenepithelkarzinom 29,8%; Adenokarzinom 62,4%; großzelliges Karzinom 3,2% und sonstige/andere NSCLC: 4,7% (Tessen, 2013).

Tabelle 3-M: Verteilung der Histologie bei Patienten mit NSCLC

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Verteilung Histologie
<u>Epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
ADT/KoQk, 2012 (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012)	Deutschland	Registeranalyse (2000-2009)	17.277 ⁹	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 41,4% Adenokarzinom: 41,8% Großzelliges Karzinom: 5,2% Sonstige/andere NSCLC: 11,7%
Boch et al., 2013* (Boch et al., 2013)	Deutschland	Prospektive Kohortenstudie	552	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 33,7% Adenokarzinom: 46,0% Großzelliges Karzinom: 14,3% Sonstige/andere NSCLC: 3,8%
IPSOS, 2012 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012)	Deutschland	Marktforschungsstudie, (2008-2012)	838	NSCLC, Stadium IIB/IV *	Plattenepithelkarzinom: 34,5% Adenokarzinom: 51,9% Sonstige/andere NSCLC: 12,2%
TLK, 2013 (Tessen, 2013)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2013)	998	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 32,6% Adenokarzinom: 58,8% Großzelliges Karzinom: 4,0% Sonstige/andere NSCLC: 4,6%
<u>Internationale Vergleichsdaten</u>					
Barlesi et al., 2013 (Barlesi et al., 2013)	Frankreich	Prospektive Studie	9.911	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 5,3% Adenokarzinom: 76,1% Großzelliges Karzinom: 3,2% Sonstige/andere NSCLC:

⁹ Dies entspricht der Anzahl der Patienten im Jahr 2009. Das Register hat ab dem Jahr 2000 Daten zu Patienten mit Lungenkarzinom ausgewertet. Somit ist der verfügbare Datensatz größer als die Anzahl der Patienten, die sich noch in Behandlung befinden und damit Teil des Registers sind. Für diese Analyse wurden 107.737 Datensätze verwendet.

					15,4%
SEER, 2012 (National Cancer Institute, 2012)	USA	Registeranalyse (2006-2010)	193.505	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 25,1% Adenokarzinom: 47,9% Großzelliges Karzinom: 3,0% Sonstige/andere NSCLC: 24,0%
* Stadieneinteilung nach UICC 6. Auflage					

Tabelle 3-N: Häufigkeit der histologischen Subgruppen bei NSCLC-Patienten in Deutschland

Histologie	Anteil der Patienten je histologischer Subgruppe (in %)		
	Minimum	Mittelwert	Maximum
Plattenepithelkarzinom	32,6%	40,5%	41,4%
Adenokarzinom	41,8%	43,2%	58,8%
Großzelliges Karzinom	4,0%	5,2%	14,3%
Sonstige/andere NSCLC	3,8%	11,1%	12,1%

Quellen: (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012; Boch et al., 2013; Tessen, 2013)

Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Basierend auf den verfügbaren Referenzen kann davon ausgegangen werden, dass 8,7%-25,0% aller Adenokarzinome und 2,5%-11,5% aller großzelligen Karzinome aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen. Der Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen ist deutlich niedriger und liegt bei 1,1%-3,0%. Für sonstige Karzinome liegt der Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zwischen 6,0%-8,0%. Für diese histologische Subgruppe von NSCLC-Patienten lagen nur Daten aus der IPSOS Marktforschungsstudie zu Deutschland vor (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012), sodass eine weitere internationale Referenz (Douillard et al., 2010) zur Bestimmung des Mittelwerts und der Minimum- und Maximum-Werte herangezogen wurde. Das gleiche Vorgehen wurde bei der Berechnung des Mittelwertes für die großzelligen Karzinome auf Basis spanischer Screening Daten umgesetzt (Rosell et al., 2009) (Tabelle 3-O und Tabelle 3-P).

Ein Vergleich der deutschen und internationalen Referenzen ist aufgrund fehlender Angaben zu mehreren histologischen Subgruppen nicht möglich.

Tabelle 3-O: Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil Patienten EGFR-positiv nach Histologie
<u>Epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
Boch et al., 2013 (Boch et al., 2013)	Deutschland	Prospektive Kohortenstudie	552	NSCLC	Alle NSCLC: 4,9% Plattenepithelkarzinom: 1,1% Adenokarzinom: 8,7% Großzelliges Karzinom: 2,5% Sonstige/andere NSCLC: 0,0%
Gahr et al., 2013 (Gahr et al., 2013)	Deutschland	Multizentrische Studie	1.201	NSCLC	Alle NSCLC: 9,8%
IPSOS, 2012 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012)	Deutschland	Marktforschungs-Studie	1.022	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 3,0% Adenokarzinom: 25,0% Sonstige/andere NSCLC: 6,0%
Schnabel et al., 2012 (Schnabel et al., 2012)	Deutschland	FRAME Prospektive Studie	407	NSCLC mit Stadium IIIB/IV**, EGFR-Testung	Alle NSCLC Stadium IIIB/IV: 8,8%
TLK 2013 (Tessen, 2013)	Deutschland	Registeranalyse	457	NSCLC, EGFR-Testung	Alle NSCLC: 16,8% <u>Palliativ-Behandlung:</u> Plattenepithelkarzinom: 2,2% Adenokarzinom: 20,2%
<u>Internationale Vergleichsdaten</u>					
Barlesi et al., 2013 (Barlesi et al., 2013)	Frankreich	Prospektive Studie	9.911	NSCLC	Alle NSCLC: 9,5-10,2%
Cadranel et al., 2012* (Cadranel et al., 2012)	Frankreich	ERMETIC-2, Prospektive Studie	307	NSCLC, EGFR-Testung	Alle NSCLC: 14,3%
Douillard et al., 2010* (Douillard et al., 2010)	USA	INTEREST Studie Phase-III-Studie	297	NSCLC, EGFR-Testung	Alle NSCLC: 15,0% Adenokarzinom: 20,0% Nicht-Adenokarzinom: 8,0%
Kris et al., 2011	USA	Prospektive	830	NSCLC mit Stadium	Adenokarzinom: 11,8%

(Kris et al., 2011)		Studie		IIIB/IV***	
Rosell et al., 2009 (Rosell et al., 2009)	Spanien	Screening Studie	2.105	Lungenkarzinom	Alle Lungenkarzinome: 16,6% Adenokarzinom: 17,3% Großzelliges Karzinom: 11,5%
* fortgeschrittenes NSCLC mit TKI behandelt # in Frauen 17% § in kaukasischen Populationen ** nach UICC 5. Auflage *** keine Angabe nach welcher Richtlinie die Stadieneinteilung erfolgte EGFR-Testung = Nur Patienten, deren Tumor(e) auf eine aktivierende EGFR-Mutationen hin getestet wurden					

Tabelle 3-P: Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nach Histologie; geschätzt für die deutsche Bevölkerung

Histologie	Anteil der Patienten mit positiver EGFR-Mutation		
	Minimum	Mittelwert	Maximum
Plattenepithelkarzinom	1,1%	2,1%	3,0%
Adenokarzinom	8,7%	16,9%	25,0%
Großzelliges Karzinom	2,5%	7,0%	11,5%
Sonstige/andere NSCLC	6,0%	7,0%	8,0%

Quellen: (Rosell et al., 2009; Douillard et al., 2010; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012; Boch et al., 2013; Gahr et al., 2013; Tessen, 2013)

Verteilung nach ECOG-PS

Der Anteil der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS ist in verschiedenen Studien und Datenerhebungen bestimmt worden (Tabelle 3-Q). Da nur eine prospektive Studie mit NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV aus Deutschland (Schnabel et al., 2012) (n=1.567) vorlag, wurden zur Schätzung der Anteile der Patienten mit ECOG-PS 0-2 zusätzlich internationale Referenzen herangezogen. Diese umfassen Studien aus Frankreich (Barlesi et al., 2013) und Großbritannien (Forrest et al., 2004; Forrest et al., 2005). Die französische Biomarker Datenbank-Studie ist von allen Datenerhebungen momentan weltweit die größte (n=9.464), in der auch der ECOG-PS in Patienten mit NSCLC erfasst wurde. Die Marktforschungsstudie von IPSOS (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012) wurde auch mitberücksichtigt. Dabei fällt auf, dass der Anteil der Patienten mit ECOG-PS 0-1 aus dieser Studie vergleichbar mit dem Anteil aus der Studie von Schnabel et al. (Schnabel et al., 2012) ist (79,5% vs. 82,2%). Das Patientenkollektiv der beiden englischen Studien von Forrest et al. (Forrest et al., 2004; Forrest et al., 2005) unterscheidet sich in Bezug auf das Alter der Patienten, was den Unterschied der Anteile des ECOG-PS 0-1 (91,7% vs. 60,4%) zum Zeitpunkt der Diagnose erklären könnte. So liegt der Anteil der Patienten >60 Jahre in der Studie aus dem Jahr 2004 bei 62,0%, in der Studie von 2005 bei 83,0% (Forrest et al., 2004; Forrest et al., 2005).

Tabelle 3-Q: Anteile der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	ECOG-PS
<u>Epidemiologische Daten zu NSCLC-Patienten</u>					
Barlesi et al., 2013 (Barlesi et al., 2013)	Frankreich	Prospektive Studie	9.464	NSCLC	ECOG-PS 0-1: 72,7% ECOG-PS \geq 2: 27,3%*
Forrest et al., 2004 (Forrest et al., 2004)	Großbritannien	Prospektive Studie	109	NSCLC mit Stadium III/IV	ECOG-PS 0-1: 91,7% ECOG-PS 2: 8,3%
Forrest et al., 2005 (Forrest et al., 2005)	Großbritannien	Prospektive Studie	101	NSCLC mit Stadium III/IV NSCLC	Zum Zeitpunkt der Diagnose: ECOG-PS 0-1: 60,4% ECOG-PS 2: 29,7%
IPSOS, 2013 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012)	Deutschland	Marktforschungs-Studie	1.022	NSCLC	ECOG-PS 0-1: 79,5% ECOG-PS 2: 19,5%
Schnabel et al., 2012 (Schnabel et al., 2012)	Deutschland	FRAME Prospektive Anwendungsbeobachtung	1.567	NSCLC mit Stadium IIIB/IV	ECOG-PS 0-1: 82,2% ECOG-PS \geq 2: 16,8%*
* Diese Daten wurden bei der Mittelwertbestimmung nicht berücksichtigt, da Patienten mit einem ECOG-PS>2 in diesen Raten enthalten sind					

Tabelle 3-R: Anteile der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS geschätzt für Deutschland

ECOG-PS	Anteil der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS		
	Minimum	Mittelwert	Maximum
ECOG-PS 0-1	60,4%	76,1%	91,7%
ECOG-PS 2	8,3%	19,0%	29,7%

Quellen: (Forrest et al., 2004; Forrest et al., 2005; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012; Schnabel et al., 2012; Barlesi et al., 2013)

Verteilung der Patienten nach Therapielinien

In Tabelle 3-S ist die Spanne der Anteile der NSCLC-Patienten angegeben, die eine Erst-, Zweit- und Drittlinien-Therapien erhalten haben. Diese Daten sind aus einer Registeranalyse (Tessen, 2013), einer prospektiven, nicht-interventionellen Studie (NIS) (Zietemann und

Duell, 2011) und einer Marktforschungsstudie (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012) entnommen.

Es ist zu beachten, dass die Anteile der Patienten nach Therapielinien aus dem TLK (Tessen, 2013) und aus der Studie von Zietemann und Duell (Zietemann und Duell, 2011) sich jeweils auf das gesamte Patientenkollektiv der Patienten mit NSCLC und nicht nur auf Patienten mit positiver EGFR-Mutation, wie in der Marktforschungsstudie von IPSOS (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012), beziehen.

Ob die Anteile der Therapielinien ähnlich sind, wenn man nur Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen betrachtet, lässt sich aufgrund mangelnder Daten nicht ableiten. Durchschnittlich erhielten 86,9% eine Erst-, 39,4% eine Zweit- und 15,6% eine Dritt- und 11,0% eine Viertlinien-Therapie. Die angegebenen Prozentangaben für die Zweit- und Drittlinien beziehen sich auf die Grundgesamtheit und nicht auf die Patienten der jeweiligen Therapielinien. In den identifizierten Referenzen dokumentierten lediglich Zietemann und Kollegen die Rate der Patienten, die eine Viertlinien-Therapie erhielten (11,0%) (Zietemann und Duell, 2011) (siehe Tabelle 3-T).

Tabelle 3-S: Verteilung der NSCLC-Patienten nach Therapielinien

Referenz	Land	Art der Daten-erhebung	Patienten (n)	Population	Therapielinie
<u>Epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
IPSOS, 2013 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012)	Deutschland	Markt-forschungs-Studie (2008-2012)	1.022	NSCLC, mit aktivierenden EGFR-Mutationen	Adenokarzinome: Erstlinien-Therapie: 73,8% Zweitlinien-Therapie: 26,2% Drittlinien-Therapie: k. A. Plattenepithelkarzinome: Erstlinien-Therapie: 58,0% Zweitlinien-Therapie: 37,5% Drittlinien-Therapie: 4,1% Sonstige/andere NSCLC: Erstlinien-Therapie: 100,0%* Zweitlinien-Therapie: k. A. Drittlinien-Therapie: k. A.
TLK, 2013 (Tessen, 2013)	Deutschland	Register-analyse (2009-2013)	1.394	NSCLC**	Erstlinien-Therapie: 77,5% Zweitlinien-Therapie: 36,8% Drittlinien-Therapie: 14,5%
Zietemann und Duell, 2011 (Zietemann und Duell, 2011)	Deutschland	Prospek-tive NIS (2003 bis 2007)	406	NSCLC im Stadium IIIB/IV	Erstlinien-Therapie: 100,0%* Zweitlinien-Therapie: 52,5% Drittlinien-Therapie: 27,1% Viertlinien-Therapie: 11,0%
<p>* Diese Rate erscheint zu hoch, da anzunehmen ist, dass einige Patienten aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes keine systemische Therapie, sondern lediglich eine bestmögliche supportive Therapie (BSC) erhalten haben</p> <p>** Anteil unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus</p> <p>k. A.: Keine Angaben</p>					

Tabelle 3-T: Verteilung der NSCLC-Patienten nach Therapielinien in Deutschland

Therapielinie	Anteil der NSCLC-Patienten nach Therapielinie		
	Minimum	Mittelwert	Maximum
Erstlinien-Therapie	73,8%	86,9%	100,0%
Zweitlinien-Therapie	26,2%	39,4%	52,5%
Drittlinien-Therapie	4,1%	15,6%	27,1%
Viertlinien-Therapie	k.A.	11,0%	k.A.
k. a. = Keine Angabe			

Quellen: (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012; Tessen, 2013); (Zietemann und Duell, 2011)

Anteil der Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung

Der Anteil von NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die zuvor mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) behandelt wurden, basiert auf den Daten der französischen Biomarker Datenbank (Barlesi et al., 2013), da in der systematischen Literaturrecherche keine weiteren Publikationen zu dieser Fragestellung gefunden wurden. Diese Datenbank beinhaltet erste Ergebnisse einer flächendeckenden, repräsentativen Studie mit 9.464 NSCLC-Patienten in Frankreich. Die herangezogenen Daten beziehen sich auf NSCLC-Patienten mit EGFR-Mutationen (n=1.006).

Von diesen Patienten erhielten 21,5% eine Erstlinien-Chemotherapie (Barlesi et al., 2013) und kommen somit für eine Zweitlinien-Therapie mit einem TKI in Frage. Aufgrund mangelnder weiterer Daten wird dieser Anteil bei der Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt.

Es liegen keine Daten zu NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen im Stadium IIIB und IV (UICC 7. Auflage), die mit mehreren Chemotherapien vorbehandelt wurden, vor, so dass die Anzahl dieser Patienten bei der Bestimmung der Zielpopulation nicht berücksichtigt werden kann.

Anteil der GKV-Patienten

Die Anzahl der GKV-Versicherten und der deutschen Gesamtbevölkerung für die Jahre 2010, 2011 und 2012 sind in Tabelle 3-U dargestellt. Nach einer Abnahme der GKV-Versichertenzahl von 2010 auf 2011 konnte danach ein leichter Anstieg verzeichnet werden, während die Gesamtbevölkerung in Deutschland im gleichen Zeitraum stetig abnahm.

Tabelle 3-U: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland

	2010	2011	2012
Gesamtbevölkerung in Deutschland	80.682.000	80.558.000	80.434.000
GKV-Versicherte	69.767.395	69.609.742	69.716.066
Anteil GKV-Versicherte	86,5%	86,4%	86,7%

Quelle: Bevölkerung, (United Nations, 2010); GKV-Daten, (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2012)

Tabelle 3-V: Herleitung der Zielpopulation anhand der Prävalenzen und der errechneten Subpopulationen für das Jahr 2013

Variable/Population	Anteil (Mittelwert in %)	Mittelwert (absolut)	Minimum bis Maximum	Anteil / Kommentar / Referenz
1.) Patienten mit Lungenkarzinom (C33, 34) Inzidenz – Neuerkrankungen	--	51.623	--	Hochrechnung für das Jahr 2013 berechnet auf Basis konstanter altersspezifischer Neuerkrankungsraten ab 2009 (Eigene Berechnung)
2.) Prävalenz Lungenkarzinom		51.745	41.723-61.766	Hochrechnung für das Jahr 2013 berechnet auf Basis der Inzidenz und der 5-Jahres-Überlebensrate (Eigene Berechnungen)
3.) Anteil von 2.) – NSCLC	79,2%	40.982	33.045-48.919	(Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012); (Tumorregister München, 2013b); (Tessen, 2013)
4.) Anteil von 3.) – Stadium IIIB/IV	66,1%	27.089	21.843-32.335	(Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012); (Boch et al., 2013); (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012); (Tessen, 2013); (Tumorregister München, 2013b)
5.) Anteil von 4.) – Histologie an NSCLC	100,0%	27.089	21.843-32.335	(Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012); (Boch et al., 2013); (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012); (Tessen, 2013)
5a) Plattenepitheliale Histologie	40,5%	10.971	8.846-13.096	(Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012); (Boch et al., 2013); (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012); (Tessen, 2013)
5b) Nicht-plattenepitheliale Histologie	59,5%	16.118	12.996-19.239	
5bi) – Adenokarzinom	43,2%	11.702	9.437-13.969	
5bii) – Großzelliges Karzinom	5,2%	1.409	1.136-1.681	
5biii) – sonstige nicht-plattenepitheliale Histologie	11,1%	3.007	2.425-3.589	

6.) Anteil von 5.) – mit aktivierenden EGFR-Mutationen	9,3%*	2.517	2.031-3.005	(Boch et al., 2013); (Douillard et al., 2010); (Gahr et al., 2013); (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012); (Rosell et al., 2009); (Tessen, 2013)
6a) Anteil von 5a (EGFR+) - Plattenepithelkarzinom	2,1%	230	186-275	
6b) Anteil von 5b (EGFR+) - Nicht-Plattenepithelkarzinom	14,2%**	2.287	1.845-2.730	
6bi) – Anteil EGFR+ von AK (5bi)	16,9%	1.978	1.595-2.361	
6bii) – Anteil EGFR+ von Großzelligen Karzinomen (5bii)	7,0%	99	80-118	
6biii) – Anteil EGFR+ von sonstigen (5biii)	7,0%	210	170-251	
7.) Anteil von 6.) Erstlinien-Therapie (nicht vorbehandelt), davon	86,9%	2.187	1.765-2.611	(Barlesi et al., 2013); (Forrest et al., 2004); (Forrest et al., 2005); (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012); (Schnabel et al., 2012)
ECOG-PS 0-1	76,1%	1.664	1.343-1.987	
ECOG-PS 2	19,0%	416	335-496	
8.) Anteil von 6.) – Zweitlinien-Therapie, davon	39,4%	992	798-1.181	(Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012; Tessen, 2013); (Zietemann und Duell, 2011)
mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung	21,5%	213	172-255	
9.) Anteil von 6.) – Drittlinien-Therapie, davon	15,6%	393	317-469	(Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2012; Tessen, 2013); (Zietemann und Duell, 2011)
mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen	k. A.	k. A.	k. A.	
10.) Anteil von 6.) – Viertlinien-Therapie, davon	11,0%	277	223-331	(Zietemann und Duell, 2011)
mit mehreren Chemotherapie-Vorbehandlungen	k. A.	k. A.	k. A.	
11.) Zielpopulation, davon		2.294	1.850-2.738	
Erstlinie, davon				
Erstlinie - ECOG-PS 0-1		1.664	1.343-1.987	
Erstlinie – ECOG-PS 2		416	335-496	
Zweitlinie mit Chemotherapie-Vorbehandlung		213	172-255	
Dritt- & Folgelinie mit Chemotherapie-Vorbehandlung		k. A.	k. A.	
12.) Davon GKV (86,7%) – GKV-Zielpopulation, davon	86,7%	1.989	1.604-2.374	(Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2012)
Erstlinie, davon				
Erstlinie - ECOG-PS 0-1		1.443	1.161-1.719	
Erstlinie – ECOG-PS 2		361	290-430	

Zweitlinie mit Chemotherapie-Vorbehandlung		185	149-221	
Dritt- & Folgelinie mit Chemotherapie-Vorbehandlung		k. A.	k. A.	
<p>* Eigene Berechnung: Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Mittelwert) dividiert durch Gesamtzahl der NSCLC-Patienten (Mittelwert) (2.517/27.089)</p> <p>** Eigene Berechnung: Anteil der Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Mittelwert) dividiert durch Gesamtzahl der Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom (2.287/16.118)</p> <p>AK = Adenokarzinom; k. A. = keine Angabe</p>				

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Afatinib (Giotrif [®])	1.989 (1.604-2.374)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Zielpopulation umfasst Patienten der Erstlinie (ECOG-PS 0-1 und 2) sowie Patienten in der Zweit- und Folgelinie. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus den Berechnungen, die für die Inzidenz- und Prävalenzdaten herangezogen wurden. Diese wurden in Abschnitt 3.2.3 ausführlich erläutert.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Afatinib (Giotrif®)	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	beträchtlich (Afatinib vs. Cisplatin+Pemetrexed) bis erheblich (Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin)	1.443
	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar	361
	EGFR-TKI-naive, (mit einer Chemotherapie vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar	185
	EGFR-TKI-naive, (mit mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbar	Keine Angabe möglich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus den Berechnungen, die für die Inzidenz- und Prävalenzdaten herangezogen wurden. Diese wurden in Abschnitt 3.2.3 ausführlich erläutert. Die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens sind dem Abschnitt 4.4.3 des Moduls 4A entnommen.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschreibung der Erkrankung in Kapitel 3.2.1 wurde überwiegend die aktuell und für Deutschland gültige S-3 Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (Goeckenjan et al., 2010) herangezogen. Des Weiteren wurde für Kapitel 3.2.1 sowie 3.2.2 relevante Fachliteratur bzw. weitere in der internetbasierten Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) recherchierte Literatur (nicht-systematische Handsuche) verwendet.

Für die systematische Literaturrecherche zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms in Kapitel 3.2.3 sowie insbesondere der Subpopulationen in Deutschland wurden sowohl die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur über die Datenbank PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) als auch Graue Literatur aus den Datenbanken der Krebsregister und veröffentlichten Berichten gesucht. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie des Lungenkarzinoms bewertet.

Die Selektion relevanter Studien wurde generell von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion gelöst. Die Resultate aus den bibliografischen Datenbanksuchen wurden im Titel- und Abstractscreening anhand der unten angeführten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin geprüft. Die Abstracts wurden gesichtet und die relevanten Artikel im Volltext nach verwertbaren Informationen bezüglich der Epidemiologie des Lungenkarzinoms sowie der zu bestimmenden Subpopulationen in Deutschland gesichtet.

Die Einschlusskriterien umfassten deutsche und englische Literatur, genaue Angaben der Methoden, des Patientenkollektivs, angegebene Definitionen der Variablen (Stadien, EGFR, ECOG-PS, Therapien) und der Zeiträume der Erhebung/Studie. Es wurden möglichst nur Studien/Daten aus den letzten Jahren ausgewählt (2000-2013).

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde die Homepage des Informationssystems der Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2012 konsultiert (<http://www.gbe-bund.de>).

Für die Identifikation von Prävalenz- und Inzidenzdaten sowie für die zukünftige Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit wurden die Internetseiten des RKI (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012) sowie der International Agency for Research in Cancer (International Agency for Research in Cancer, 2008) konsultiert und das Internet nach weiteren möglichen Quellen durchsucht.

Die Analyse des ADT/KoQK (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2012) umfasst Daten aus 39 Tumorzentren/klinischen Krebsregistern aus 12 Bundesländern (siehe Tabelle 3-W).

Tabelle 3-W: Tumorzentren/klinische Krebsregister in Deutschland

Bundesland (Tumorzentren [TZ]/KKR)	Tumorzentren (TZ/KKR)
Baden-Württemberg (8)	Onkologischer Schwerpunkt (OSP) Stuttgart, OSP Göppingen, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Comprehensive Cancer Center (CCC) ULM, TZ Freiburg CCCF, OSP Heidenheim, OSP Reutlingen, Krebsregister Baden-Württemberg
Bayern (6)	TZ Oberfranken (Bayreuth), TZ Würzburg, TZ Erlangen/Nürnberg, TZ Regensburg, TZ Augsburg, TZ München
Berlin (1)	TZ Berlin
Mecklenburg-Vorpommern (4)	TZ Rostock, TZ Greifswald, TZ Neubrandenburg, TZ Schwerin
Brandenburg (1)	TZ Brandenburg
Niedersachsen (1)	TZ Hannover
Nordrhein-Westfalen (1)	Onkologisches QS Westfalen-Lippe, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO), Köln
Rheinland-Pfalz (1)	TZ Koblenz
Saarland (2)	TZ Saarland, Krebsregister Saarland
Sachsen-Anhalt (3)	TZ Anhalt (Dessau-Roßlau), TZ Halle, TZ Magdeburg/Sachsen-Anhalt
Sachsen (6)	Regionales Klinisches Krebsregister (RKKR) Dresden, Südwestsächsisches (SWS) TZ Zwickau, TZ Chemnitz, TZ Leipzig, TZ Ostsachsen Görlitz
Thüringen (5)	TZ Gera, TZ Südharz (Nordhausen), TZ Erfurt, TZ Suhl, Universitäts-Tumor-Zentrum Jena

Die Ergebnisse der Literaturrecherche zur Bestimmung der Zielpopulation wurden auf dem 16. europäischen Jahreskongress der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research vom 2. bis 6. November 2013 in Dublin/Irland veröffentlicht (Schmidt et al., 2013).

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85(5), 365-76.
- [2] Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren & Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister. 2012. Update Epidemiologie Lungenkarzinom in Deutschland. Verfügbar: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/Fachvertraege%20DKK%202012/Lunge_Update%20Epi_DKK2012.pdf [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [3] Barlesi, F., Blons, H., Beau-Faller, M., et al. 2013. Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). ASCO Annual Meeting. Verwendung im Rahmen eines Nutzendossiers durch den Autor gestattet.
- [4] Bell, D. W., Lynch, T. J., Haserlat, S. M., et al. 2005. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol*, 23(31), 8081-92.
- [5] Bergman, B., Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., et al. 1994. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*, 30A(5), 635-42.
- [6] Blakely, C. M. & Bivona, T. G. 2012. Resiliency of lung cancers to EGFR inhibitor treatment unveiled, offering opportunities to divide and conquer EGFR inhibitor resistance. *Cancer Discov*, 2(10), 872-5.
- [7] Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., et al. 2013. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*, 3(4).
- [8] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2011. Clinical Trial Report (Interim Report 2): LUX Lung 2; A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. Document Number: U11-3644-01. (Data on file) 06.12.2011.
- [9] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. Fachinformation Giotrif[®] 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: 24.09.2013.
- [10] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Clinical Trial Report (Primary Analysis): LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U13-1625-01. (Data on file) 24.04.2013.
- [11] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013c. Clinical Trial Report (Primary analysis; Revision 1): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U12-1199-02. (Data on file) Date of Revision: 18.02.2013.

- [12] Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnern, H. W., et al. 2012. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*, 77(1), 224-31.
- [13] Cadranel, J., Mauguen, A., Faller, M., et al. 2012. Impact of systematic EGFR and KRAS mutation evaluation on progression-free survival and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated by erlotinib in a French prospective cohort (ERMETIC project--part 2). *J Thorac Oncol*, 7(10), 1490-502.
- [14] Chen, X., Zhu, Q., Zhu, L., et al. 2013. Clinical perspective of afatinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 81(2), 155-61.
- [15] Dempke, W. C., Suto, T. & Reck, M. 2010. Targeted therapies for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 67(3), 257-74.
- [16] Detterbeck, F. C., Boffa, D. J. & Tanoue, L. T. 2009. The new lung cancer staging system. *Chest*, 136(1), 260-71.
- [17] Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. 2013. ICD-10-WHO Version 2013- Kapitel II Neubildungen (C00-D48) [Online]. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/block-c30-c39.htm> Zuletzt geändert am: 24.08.2012. [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [18] Doebele, R. C., Oton, A. B., Peled, N., et al. 2010. New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 69(1), 1-12.
- [19] Douillard, J. Y., Shepherd, F. A., Hirsh, V., et al. 2010. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol*, 28(5), 744-52.
- [20] Eberhard, D. A., Johnson, B. E., Amler, L. C., et al. 2005. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*, 23(25), 5900-9.
- [21] Fletcher, R. H. & Fletcher, S. W. 2007. Klinische Epidemiologie: Grundlagen und Anwendung. Wiesbaden: Ullstein Medical. Kapitel 4 (Häufigkeiten), Seite 91-107.
- [22] Forrest, L. M., McMillan, D. C., McArdle, C. S., et al. 2004. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 90(9), 1704-6.
- [23] Forrest, L. M., McMillan, D. C., McArdle, C. S., et al. 2005. A prospective longitudinal study of performance status, an inflammation-based score (GPS) and survival in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 92(10), 1834-6.
- [24] Fukuoka, M., Wu, Y. L., Thongprasert, S., et al. 2011. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 29(21), 2866-74.
- [25] Gahr, S., Stoehr, R., Geissinger, E., et al. 2013. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer*, 109(7), 1821-8.
- [26] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2012. GKV-Versicherte Personen in Deutschland. [Online]. Verfügbar: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_ne

- [u/&p_aid=3&p_aid=9859961&nummer=249&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=49941150](#) Zuletzt geändert am: 29.08.2012. [Aufgerufen am 12.09.2013].
- [27] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2e1-164.
- [28] Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., et al. 2007. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, 2(8), 706-14.
- [29] Graus-Porta, D., Beerli, R. R., Daly, J. M., et al. 1997. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *Eur Mol Biol Organ J*, 16(7), 1647-55.
- [30] Gridelli, C., Ardizzoni, A., Le Chevalier, T., et al. 2004. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol*, 15(3), 419-26.
- [31] Grond, S., Zech, D., Diefenbach, C., et al. 1996. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*, 64(1), 107-14.
- [32] Han, J. Y., Park, K., Kim, S. W., et al. 2012. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 30(10), 1122-8.
- [33] Haneda, H., Sasaki, H., Lindeman, N., et al. 2006. A correlation between EGFR gene mutation status and bronchioloalveolar carcinoma features in Japanese patients with adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 36(2), 69-75.
- [34] Hecht, S. S. 1999. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91(14), 1194-210.
- [35] Heigener, D. F., Deppermann, K. M., Sebastian, M., et al. 2011. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Aktueller Algorithmus. *Onkologe*, 17679-683.
- [36] Hellyer, N. J., Kim, M. S. & Koland, J. G. 2001. Heregulin-dependent activation of phosphoinositide 3-kinase and Akt via the ErbB2/ErbB3 co-receptor. *J Biol Chem*, 276(45), 42153-61.
- [37] Herbst, R. S., Heymach, J. V. & Lippman, S. M. 2008. Lung cancer. *N Engl J Med*, 359(13), 1367-80.
- [38] Heuckmann, J. M., Rauh, D. & Thomas, R. K. 2012. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling and covalent EGFR inhibition in lung cancer. *J Clin Oncol*, 30(27), 3417-20.
- [39] Heukamp, L. C., Wolf, J. & Büttner, R. 2011. Pathophysiologie und Molekulardiagnostik beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. *Onkologe*, 17(8), 670-678.
- [40] International Agency for Research in Cancer. 2008. Fast Stats GLOBOCAN 2008. Verfügbar: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=276> [Aufgerufen am 23.09.2013].
- [41] Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team 2012. Ipsos EU Oncology Monitor, Germany. Marktforschungsstudie im Auftrag für Boehringer-Ingelheim. Kommerzielle Marktforschungsstudie käuflich erwerbbar. Data on file.
- [42] Janku, F., Garrido-Laguna, I., Petruzella, L. B., et al. 2011. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 6(9), 1601-12.
- [43] Jänne, P. A. & Johnson, B. E. 2006. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung

- cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clinical Cancer Research*, 12(14 Pt 2), 4416s-4420s.
- [44] Köhler, J. & Schuler, M. 2011. Personalisierte medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Onkologie*, 17(8), 702-708.
- [45] Köhler, J. & Schuler, M. 2013. Afatinib, Erlotinib and Gefitinib in the First-Line Therapy of EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma: A Review. *Onkologie*, 36(9), 510-8.
- [46] Krech, R. L., Davis, J., Walsch, D., et al. 1992. Symptoms of lung cancer. *Palliative Medicine*, 6(4), 309-315.
- [47] Kris, M. G., Johnson, B. E., Kwiatkowski, D. J., et al. 2011. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1,000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC). 2011 ASCO Annual Meeting. 2011. Abstract No. CRA7506. Verfügbar: <http://meetinglibrary.asco.org/content/81670-102> [Aufgerufen am 06.11.2013].
- [48] Langer, C. J. 2012. Individualized therapy for patients with non-small cell lung cancer: emerging trends and challenges. *Crit Rev Oncol Hematol*, 83(1), 130-44.
- [49] Li, D., Ambrogio, L., Shimamura, T., et al. 2008. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*, 27(34), 4702-11.
- [50] Lungershausen, J., Fonseca, T., Wallenstein, G., et al. 2013. Treatments for EGFR mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Network Meta-Analysis. ISPOR 16th Annual European Congress, 2.-6.11.2013 Dublin, Ireland. Poster presentation: PCN 24.
- [51] Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., et al. 2004. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 350(21), 2129-39.
- [52] Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., et al. 2010. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 362(25), 2380-8.
- [53] Mazieres, J., Peters, S., Lepage, B., et al. 2013. Lung Cancer That Harbors a HER2 Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives. *J Clin Oncol*, 31(6), 1997-2003.
- [54] McCannon, J. & Temel, J. 2012. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol*, 10(1), 1-9.
- [55] Mercadante, S., Armata, M. & Salvaggio, L. 1994. Pain characteristics of advanced lung cancer patients referred to a palliative care service. *Pain*, 59(1), 141-5.
- [56] Mitsudomi, T., Morita, S., Yatabe, Y., et al. 2010. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 11(2), 121-8.
- [57] Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., et al. 2009. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361(10), 947-57.
- [58] Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Juhnke, C., et al. 2013. Patientenpräferenzen in der medikamentösen Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms: Ein Discrete-Choice Experiment. (Data on file) 30.09.2013. Publikation für 2014 geplant.
- [59] Nair, A., Klusmann, M. J., Jogeessvaran, K. H., et al. 2011. Revisions to the TNM staging of non-small cell lung cancer: rationale, clinicoradiologic implications, and persistent limitations. *Radiographics*, 31(1), 215-38.

- [60] National Cancer Institute. 2012. SEER Cancer Statistics Review 1975-2009: Cancer of the Lung and Bronchus (Invasive). Verfügbar: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf [Aufgerufen am 12.09.2013].
- [61] Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., et al. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5(6), 649-55.
- [62] Ou, S. H. 2012. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*, 83(3), 407-21.
- [63] Paez, J. G., Janne, P. A., Lee, J. C., et al. 2004. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304(5676), 1497-500.
- [64] Pao, W., Miller, V., Zakowski, M., et al. 2004. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(36), 13306-11.
- [65] Pao, W. & Chmielecki, J. 2010. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 10(11), 760-74.
- [66] Pao, W. & Girard, N. 2011. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 12(2), 175-80.
- [67] Peters, S., Adjei, A. A., Gridelli, C., et al. 2012. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7vii56-64.
- [68] Plunkett, T. A., Chrystal, K. F. & Harper, P. G. 2003. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 5(1), 28-32.
- [69] Redaktion Journal Onkologie. 2013. Therapiewahl beim fortgeschrittenen NSCLC entscheidend für Lebensqualität in der progressionsfreien Zeit [Online]. Verfügbar: <http://www.journalonko.de/newsview.php?id=6495> Zuletzt geändert am: 08.05.2013. [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [70] Robert Koch-Institut. 2012. Neuerkrankungen, Inzidenzraten, Sterbefälle und Sterberaten, ICD-10 C33, C34 (Lunge). Verfügbar: http://www.rki.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c33_34_lunge.xls? [Aufgerufen am 12.09.2013].
- [71] Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf? [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [72] Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., et al. 2009. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 361(10), 958-67.
- [73] Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., et al. 2012. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13(3), 239-46.
- [74] Rudloff, U. & Samuels, Y. 2010. A growing family: adding mutated Erbb4 as a novel cancer target. *Cell Cycle*, 9(8), 1487-503.
- [75] Sanchez-Cespedes, M., Ahrendt, S. A., Piantadosi, S., et al. 2001. Chromosomal alterations in lung adenocarcinoma from smokers and nonsmokers. *Cancer Res*, 61(4), 1309-13.

- [76] Sarna, L., Padilla, G., Holmes, C., et al. 2002. Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 20(13), 2920-9.
- [77] Scagliotti, G. V., Parikh, P., von Pawel, J., et al. 2008. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26(21), 3543-51.
- [78] Schmidt, U., Drechsler, M., Assmann, G., et al. 2013. Assessment of patient population with NSCLC by stage, ECOG-PS, EGFR mutation status and line of therapy in Germany. ISPOR 16th Annual European Congress, 2.-6.11.2013 Dublin, Ireland. Poster presentation: PCN 29.
- [79] Schnabel, P. A., Smit, E., Carpeno Jde, C., et al. 2012. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung Cancer*, 78(3), 263-9.
- [80] Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., et al. 2013. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*, 31(27), 3327-3334.
- [81] Shepherd, F. A., Rodrigues Pereira, J., Ciuleanu, T., et al. 2005. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 353(2), 123-32.
- [82] Shigematsu, H., Takahashi, T., Nomura, M., et al. 2005. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*, 65(5), 1642-6.
- [83] Shigematsu, H. & Gazdar, A. F. 2006. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*, 118(2), 257-62.
- [84] Shih, A. J., Telesco, S. E. & Radhakrishnan, R. 2011. Analysis of Somatic Mutations in Cancer: Molecular Mechanisms of Activation in the ErbB Family of Receptor Tyrosine Kinases. *Cancers (Basel)*, 3(1), 1195-1231.
- [85] Smith, E. L., Hann, D. M., Ahles, T. A., et al. 2001. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 21(4), 323-9.
- [86] Solca, F., Dahl, G., Zoephel, A., et al. 2012. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther*, 343(2), 342-50.
- [87] Spicer, J. F. & Rudman, S. M. 2010. EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): the emerging role of the dual irreversible EGFR/HER2 inhibitor BIBW 2992. *Target Oncol*, 5(4), 245-55.
- [88] Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., et al. 2007. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 149S-160S.
- [89] Subramaniam, D. S. & Hwang, J. 2011. BIBW 2992 in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 20(3), 415-22.
- [90] Takezawa, K., Pirazzoli, V., Arcila, M. E., et al. 2012. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov*, 2(10), 922-33.
- [91] Tessen, H. W. 2013. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Sechste Zwischenauswertung. Datenstand 31.01.2013. Data on file.

- [92] Thomas, M., Gatzemeier, U., Goerg, R., et al. 2000. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* [Online]. Verfügbar: http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Bronchialkarzinom_Diagnostik_Kurz.pdf?cntmark [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [93] Tumorregister München. 2013a. Tumorstatistik: Basisstatistiken (C33, C34: Kleinzell. BC); Datenbankexport 03.01.2013. Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34s_G.pdf [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [94] Tumorregister München. 2013b. Tumorstatistik: Basisstatistiken (C33, C34: Nichtkleinzell. BC); Datenbankexport 03.01.2013. Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [95] Tumorregister München. 2013c. Tumorstatistik: Überleben (C33, C34: Nichtkleinzell. BC); Datenbankexport 03.01.2013. Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [96] United Nations. 2010. World Population Prospects: The 2012 Revision
- [97] Velikova, G., Coens, C., Efficace, F., et al. 2012. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *Eur J Cancer*, 10(1), 141-149.
- [98] Wakelee, H. A., Chang, E. T., Gomez, S. L., et al. 2007. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol*, 25(5), 472-8.
- [99] Wang, Y., Bao, W., Shi, H., et al. 2013. Epidermal growth factor receptor exon 20 mutation increased in post-chemotherapy patients with non-small cell lung cancer detected with patients' blood samples. *Transl Oncol*, 6(4), 504-10.
- [100] Weinstein, I. B. & Joe, A. 2008. Oncogene addiction. *Cancer Res*, 68(9), 3077-80; discussion 3080.
- [101] William, W. N., Jr., Lin, H. Y., Lee, J. J., et al. 2009. Revisiting stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results data. *Chest*, 136(3), 701-9.
- [102] Yang, J. C., Shih, J. Y., Su, W. C., et al. 2012. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13(5), 539-48.
- [103] Yang, J. C., Hirsh, V., Schuler, M., et al. 2013. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*, 31(27), 3342-3350.
- [104] Yarden, Y. & Pines, G. 2012. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat Rev Cancer*, 12(8), 553-63.
- [105] Zietemann, V. & Duell, T. 2011. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 73(1), 70-7.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung des Abschnitts 3.3

EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen werden mit 40 mg Afatinib (Startdosis) kontinuierlich mit einer Tablette pro Tag behandelt.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen für Afatinib und die ZVT sind wie folgt (Datenauszug aus Tabelle 3-10):

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl der Patienten	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – Zu bewertendes Arzneimittel		
Afatinib (Giotrif®)	1.989	36.995,59 € (36.663,32 € - 37.052,99 €)
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin+Pemetrexed	1.443	74.387,46 € (74.343,98 € - 74.444,86 €)
Cisplatin+Gemcitabin	1.443	<u>75 mg Cisplatin:</u> 20.874,46 € (20.830,98 € - 20.931,86 €)
		<u>100 mg Cisplatin:</u> 21.476,26 € (21.432,78 € - 21.533,66 €)
Gemcitabin	361	14.479,23 € (14.435,75 € - 14.536,63 €)
Gefitinib	185	39.562,54 € (39.226,27 € - 39.615,94 €)
Erlotinib	185	32.398,11 € (32.061,84 € - 32.451,51 €)

Bei den zusätzlichen GKV-Leistungen werden die Kosten für die Testung auf mögliche EGFR-Mutationen nicht berücksichtigt, da diese unabhängig von der im Nachgang gewählten Therapie laut nationalen und internationalen Leitlinien als Routinediagnostik durchzuführen ist. Somit erfolgt die EGFR-Testung nicht ausschließlich für Patienten, die im Falle einer positiven Testung anschließend Afatinib erhalten, sondern es stehen bei positivem EGFR-Mutationsstatus u. a. auch die beiden reversiblen EGFR-TKI Erlotinib und Gefitinib zur Verfügung.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Afatinib (Giotrif [®] , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a])	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Kontinuierlich: 1*40 mg täglich <i>per os</i>	Kontinuierlich	365
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] [Accord Healthcare Limited, 2011])+Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Zyklen: Pemetrexed 500 mg/m ² Körperoberfläche (KOF) als Infusion über 10 Minuten am Tag 1+Cisplatin 75 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten plus Hydrierung über mindestens 4 h am Tag 1. Wiederholung nach 21 Tagen	17 Zyklen á 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] [Accord Healthcare Limited, 2011])+Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Zyklen: Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF als Infusion über 30 Minuten an Tag 1 und 8+Cisplatin 100 mg/m ² KOF als Infusion über 60 Minuten plus Hydrierung über mindestens 4 h am Tag 1. Wiederholung alle 21 Tage	17 Zyklen á 21 Tage	2 Tage je Zyklus
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Zyklen: Gemcitabin 1000 mg/m ² KOF als Infusion über 30 Minuten wöchentlich über 3 Wochen mit Wiederholung alle 4 Wochen	13 Zyklen á 28 Tage	3 Tage je Zyklus
Gefitinib (Iressa [®])	EGFR-TKI-naive (mit	Kontinuierlich:	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
[AstraZeneca AB, 2013])	einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	1*250 mg täglich <i>per os</i>		
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Kontinuierlich: 1*150 mg täglich <i>per os</i>	Kontinuierlich	365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Vergleichstherapien und Patientengruppen

In Tabelle 3-3 sind das zu bewertende Medikament Afatinib sowie die ZVT für die jeweiligen Indikationsgebiete genannt. Die in Tabelle 3-3 genannten Detailindikationen der einzelnen Therapien basieren auf den Vorgaben des G-BA, welche im Beratungsgespräch zwischen dem G-BA und BI festgelegt wurden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013a).

Die Angaben zu den medikamentösen ZVT basieren auf den Vorgaben der jeweils aktuellen Fachinformation. Dies betrifft insbesondere den Behandlungsmodus, die Behandlungstage pro Patient und Jahr sowie die Behandlungstage innerhalb einer Behandlung bzw. Behandlungsperiode. Bei kontinuierlicher täglicher Behandlung werden dabei als Anzahl Behandlungen pro Patient und Jahr 365 Tage und auch als Behandlungsdauer innerhalb der Behandlungen 365 Tage gesetzt. Bei Zyklusapplikationen wird für die Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr die Division 365 Tage durch die Dauer des Zyklus in Tagen als maximal mögliche Behandlungen und für die Behandlungstage pro Behandlung die Anzahl der Infusionstage pro Zyklus angenommen.

Definition der Behandlungsdauer

Die Definition der zu vergleichenden Behandlungsdauer erfolgt auf Basis der Fachinformationen des zu bewertenden Medikamentes (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a) und der jeweils festgelegten medikamentösen ZVT (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2012; AstraZeneca AB, 2013; Roche Registration Limited, 2013). Da in keiner der Fachinformationen eine exakte

Therapiedauer angegeben wird, werden die Kalkulationen der Kosten standardmäßig auf eine Therapiedauer von 1 Jahr (365 Tage) für alle Medikamente durchgeführt. Diese Unabhängigkeit von individuellen Überlebenszeiten der einzelnen Patienten unter den verschiedenen Therapien sichert auch eine sichere Vergleichbarkeit der Therapiekosten der einzelnen Therapien.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Afatinib (Giotrif [®] , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a])	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	365
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011])+Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	17
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , ([Accord Healthcare Limited, 2011])+Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	17/34*
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	39
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2012])	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	365
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	365
* Cisplatin wird an 17 und Gemcitabin an 34 Tagen verabreicht.		

Erläuterungen zu den Angaben zu den Behandlungstagen pro Patient und Jahr:

- Afatinib wird kontinuierlich täglich mit einmal 40 mg *per os* (Startdosis) verabreicht, was bei einem Jahr Therapiedauer 365 Behandlungstagen entspricht. Zusätzlich ist eine Dosisreduktion auf 30 mg bzw. 20 mg in Abhängigkeit vom Schweregrad der zu behandelnden Nebenwirkungen sowie eine Dosiserhöhung auf 50 mg bei Patienten, die die Startdosis von 40 mg pro Tag in den ersten 3 Wochen gut vertragen haben, möglich (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a).
- Pemetrexed 500 mg/m² KOF in Kombination mit Cisplatin 75 mg/m² KOF wird jeweils an Tag 1 eines dreiwöchigen Zyklus als Infusionstherapie verabreicht, was bei einem Jahr Therapiedauer 17 Zyklen und somit 17 Behandlungstagen pro Jahr entspricht (Eli Lilly Nederland B.V., 2012).
- Gemcitabin 1.250 mg/m² KOF an Tag 1 und Tag 8 in Kombination mit Cisplatin 75-100 mg/m² KOF wird als Infusionstherapie an Tag 1 eines dreiwöchigen Zyklus verabreicht, was bei einem Jahr Therapiedauer 17 Zyklen und somit 34 Behandlungstagen pro Jahr entspricht (Hexal AG, 2012).
- Gefitinib wird kontinuierlich täglich mit einmal 250 mg *per os* verabreicht, was bei einem Jahr Therapiedauer 365 Behandlungstagen entspricht (AstraZeneca AB, 2013).
- Erlotinib wird kontinuierlich täglich mit einmal 150 mg *per os* verabreicht, was bei einem Jahr Therapiedauer 365 Behandlungstagen entspricht (Roche Registration Limited, 2013).
- Gemcitabin wird an den Tagen 1, 8 und 15 mit einer Dosis von 1.000 mg/m² KOF als Infusionstherapie in einem vierwöchigen Zyklus verabreicht, was bei einem Jahr Therapiedauer 13 Zyklen und somit 39 Behandlungstagen pro Jahr entspricht (Hexal AG, 2012).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Afatinib (Giotrif® [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a])	Keine offiziellen Angaben zu DDD (rechnerisch 365 Tabletten)
Cisplatin (Cisplatin Accord® [Accord Healthcare Limited, 2011])+Pemetrexed (Alimta® [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	Cisplatin 397 DDD Pemetrexed 383 DDD
Cisplatin (Cisplatin Accord®, [Accord Healthcare Limited, 2011])+Gemcitabin (Gemcitabin Hexal® [Hexal AG, 2012])	Cisplatin 395-528 DDD Gemcitabin 412 DDD
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal®, [Hexal AG, 2012])	378 DDD
Gefitinib (Iressa®, [AstraZeneca AB, 2012])	365 DDD
Erlotinib (Tarceva®, [Roche Registration Limited, 2013])	438 DDD
DDD: Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauches

Die Grundlagen der Berechnungen der Jahresdurchschnittsverbräuche pro Patient der einzelnen ZVT sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen. Auf der Basis der sich über die angenommene jährliche Behandlungsdauer ergebenden Behandlungstage pro Patient erfolgt die Festlegung der DDD für die betrachteten Arzneimittel. Hierbei wird auf die amtlichen ATC-/DDD-Klassifikationen zurückgegriffen, die über das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information bereitgestellt werden (Wissenschaftlicher Dienst der AOK (WiDO), 2012). Die durchschnittlich eingesetzten Dosierungen werden dabei auf die offiziellen DDD umgerechnet, indem die errechnete, durchschnittliche Medikamentendosis durch die Dosis der DDD dividiert wird.

Bei Medikamenten, die nach KOF patientenindividuell dosiert werden, wurde die durchschnittliche KOF auf der Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (Du Bois und Du Bois, 1989) und den Angaben des Mikrozensus 2009 zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht (Statistisches Bundesamt, 2012) errechnet. Auf der Basis des Mikrozensus 2009 liegt die durchschnittliche Körpergröße in der Altersgruppe über

18 Jahre bei Männern bei 178 cm und bei Frauen bei 165 cm. Das durchschnittliche Körpergewicht wird mit 83,4 kg bei Männern und 68,1 kg bei Frauen angegeben (Statistisches Bundesamt, 2012).

Über die Formel nach Du Bois und Du Bois (Körpergewicht (in kg)^{0,425}*Körpergröße (in cm)^{0,725}*0,007184) (Du Bois und Du Bois, 1989) ergeben sich somit durchschnittliche KOF von 2,02 m² bei Männern und 1,75 m² bei Frauen. Um Berechnungen im Gesamtkollektiv der Patienten mit NSCLC durchführen zu können, sollte mit einer KOF gearbeitet werden. Hierzu wird auf der Basis der geschlechterspezifischen Inzidenzen eine geschlechtsadaptierte Gewichtung der KOF durchgeführt.

Unter einer Inzidenzannahme von 33.960 Neuerkrankung pro Jahr bei Männern und 15.570 Neuerkrankungen pro Jahr bei Frauen (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012) ergibt sich gemäß der Formel:

$$\text{KOF}_{\text{gewichtet}} = \text{KOF}_{\text{Männer}} * 33.960 / (33.960 + 15.570) + \text{KOF}_{\text{Frauen}} * 15.570 / (33.960 + 15.570)$$

eine geschlechts- und inzidenzgewichtete KOF von 1,94 m².

Unter Anwendung dieser gewichteten KOF ergeben sich für die Berechnungen der ZVT folgende Dosisberechnungen:

Afatinib

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a):

- Afatinib 40 mg kontinuierlich täglich *per os*

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich somit 365 Dosen.

Beispiel: 365*40 mg=14.600 mg Afatinib pro Jahr.

Cisplatin+Pemetrexed

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformationen lauten (Eli Lilly Nederland B.V., 2012):

- Pemetrexed 500 mg/m² KOF als zehnminütige Infusion an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus (21 Tage)
- Cisplatin 75 mg/m² KOF als einstündige Infusion an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus (21 Tage)

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit 970,00 mg Pemetrexed und 145,50 mg Cisplatin. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von 17*970,00 mg=16.490,00 mg Pemetrexed und 17*145,50 mg=2.473,50 mg Cisplatin.

Bei einer offiziellen DDD für Pemetrexed von 43,00 mg ergeben sich 23 DDD pro Zyklus bzw. 383 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Cisplatin von 6,25 mg ergeben sich 23 DDD pro Zyklus bzw. 397 DDD pro Jahr.

Cisplatin+Gemcitabin

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformationen lauten (Hexal AG, 2012):

- Gemcitabin 1.250 mg/m² KOF als dreißigminütige Infusion an den Tagen 1 und 8 eines 3-Wochen-Zyklus (21 Tage)
- Cisplatin 75-100 mg/m² KOF als einstündige Infusion an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus (21 Tage)

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit 4.850,00 mg Gemcitabin und 145,5-194,00 mg Cisplatin. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von $17 \cdot 4.850,00 \text{ mg} = 82.450,00 \text{ mg}$ Gemcitabin und $17 \cdot 145,5 = 2.473,5 \text{ mg}$ bis $17 \cdot 194,00 \text{ mg} = 3.298 \text{ mg}$ Cisplatin.

Bei einer offiziellen DDD für Gemcitabin von 200 mg ergeben sich 24 DDD pro Zyklus bzw. 412 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Cisplatin von 6,25 mg ergeben sich 23 bis 31 DDD pro Zyklus bzw. 395- 528 DDD pro Jahr.

Gemcitabin

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (Hexal AG, 2012):

- Gemcitabin 1.000 mg/m² KOF als dreißigminütige Infusion an Tag 1, 8 und 15 eines 4-Wochen-Zyklus (28 Tage)

Als absoluter Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit $3 \cdot 1.940,00 \text{ mg} = 5.820,00 \text{ mg}$ Gemcitabin. Bei 13 Zyklen pro Jahr errechnet sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $13 \cdot 5.820,00 \text{ mg} = 75.660 \text{ mg}$ Gemcitabin.

Bei einer offiziellen DDD für Gemcitabin von 200 mg ergeben sich 29 DDD pro Zyklus bzw. 378 DDD pro Jahr.

Gefitinib

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (AstraZeneca AB, 2013):

- Gefitinib 250 mg kontinuierlich täglich *per os*

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich somit $365 \cdot 250 \text{ mg} = 91.250 \text{ mg}$ Gefitinib.

Bei einer offiziellen DDD für Gefitinib von 250 mg ergeben sich 365 DDD pro Jahr.

Erlotinib

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (Roche Registration Limited, 2013):

- Erlotinib 150 mg kontinuierlich täglich *per os*

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich somit $365 * 150 \text{ mg} = 54.750 \text{ mg}$ Erlotinib.

Bei einer offiziellen DDD für Erlotinib von 125 mg ergeben sich 438 DDD pro Jahr.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Afatinib (Giotrif, [®] [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a])	Packung mit 28 Tabletten*=3.231,89 € (entsprechend 115,42 €/Tablette)	Nach Abzug von 1,85 € ¹ und 414,40 € ² =2.815,64 € pro Packung (entsprechend 100,56 €/Tabl.)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011])+Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	Cisplatin 100 mg Ampulle=83,74 € (entsprechend 0,84 €/mg) Pemetrexed 500 mg Ampulle=2.533,24 € (entsprechend 5,07 €/mg)	Cisplatin: Nach Abzug von 1,85 € ¹ und 3,45 € ² und 5,76 € ⁴ =72,68 € pro Ampulle (entsprechend 0,73 €/mg) Pemetrexed: Nach Abzug von 1,85 € ¹ und 323,20 € ² und 282,49 € ³ =1.925,70 € pro Ampulle (entsprechend 3,85 €/mg)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011])+Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	Cisplatin 100 mg Ampulle=83,74 € (entsprechend 0,84 €/mg) Gemcitabin 2.000 mg Ampulle=284,81 € (entsprechend 0,14 €/mg)	Cisplatin: Nach Abzug von 1,85 € ¹ und 3,45 € ² und 5,76 € ⁴ =72,68 € pro Ampulle (entsprechend 0,73 €/mg) Gemcitabin: Nach Abzug von 1,85 € ¹ und 13,00 € ² =269,96 € pro Ampulle (entsprechend 0,13 €/mg)
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	2.000 mg Ampulle=284,81 € (entsprechend 0,14 €/mg)	Nach Abzug von 1,85 € ¹ und 13,00 € ² =269,96 € pro Ampulle (entsprechend 0,13 €/mg)
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2013])	Packung mit 30*250 mg=3.458,64 € (entsprechend 115,29 €/Tablette)	Nach Abzug von 1,85 € ¹ und 444,00 € ² =3.012,79 € pro Packung (entsprechend 100,43 €/Tabl.)
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	Packung mit 30*150 mg=2.887,67 € (entsprechend 96,26 €/Tablette)	Nach Abzug von 1,85 € ¹ und 369,47 € ² und 54,67 € ³ = 2.461,68 € pro Packung (entsprechend 82,06 €/Tabl.)

* Afatinib ist in folgenden Stärken verfügbar: 50 mg, 40 mg, 30 mg und 20 mg

¹ Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB (Sozialgesetzbuch)V

² Rabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V

³ Rabatt nach §130a Abs. 3a SGB V

⁴ Rabatt nach §130a Abs. 3b SGB V

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 17.09.2013 (Lauer-Fischer GmbH, 2013). Es wurden bei den Originalpräparaten die größte Packungsgröße bzw. bei flüssigen Zytostatika eine Einzelpackung mit der größten Dosis ausgewählt. Bei Mehrfachangebot (Generika) wurden die Präparate von Anbietern mit den jeweils günstigsten Apothekenpreisen ausgewählt, wie dies in der Hilfstaxe definiert ist (GKV-Spitzenverband & Deutsche Apothekerverband e. V., 2009). Re- oder Parallelimporte wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Medikamentenversorgung:

- Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB V=Apothekenabschlag von 1,85 €/Arzneimittel
- Rabatt nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V=Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers (pU)=16% bzw. 6% auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer.
- Rabatt nach §130a Abs. 3a SGB V=Preismoratorium von 01.08.2010 bis 31.12.2013
- Rabatt nach §130a Abs. 3b SGB V=Generika-Rabatt

Berechnungen zu einzelnen Therapien:

Afatinib

Der Apothekenabgabepreis von Afatinib (Giotrif[®]) mit einer Packungsgröße von 28 Filmtabletten für alle Stärken (50 mg, 40 mg, 30 mg und 20 mg) pro Tablette liegt bei 3.231,89 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,85 € Apothekenabschlag und 414,40 € Herstellerrabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 2.815,64 € pro Packung bzw. 100,56 € pro Tablette bzw. DDD.

Cisplatin+Pemetrexed

Der Apothekenabgabepreis von Pemetrexed (Alimta[®]) mit einer Ampullengröße von 500 mg liegt bei 2.533,24 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,85 € Apothekenabschlag und 323,20 € Herstellerrabatt sowie 282,49 € Preismoratorium ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 1.925,70 € pro Ampulle bzw. 3,85 € pro mg. Daraus ergibt sich ein Preis pro DDD von 165,55 €.

Der Apothekenabgabepreis von Cisplatin (Cisplatin Accord[®]) mit einer Ampullengröße von 100 mg liegt bei 83,74 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,85 € Apothekenabschlag, 3,45 € Herstellerrabatt und 5,76 € Generika-Rabatt ergibt sich ein

Arzneimittelpreis für die GKV von 72,68 € pro Ampulle bzw. 0,73 € pro mg. Daraus ergibt sich ein Preis pro DDD von 4,56 €.

Cisplatin+Gemcitabin

Der Apothekenabgabepreis von Gemcitabin (Gemcitabin Hexal[®]) mit einer Ampullengröße von 2.000 mg liegt bei 284,81 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,85 € Apothekenabschlag und 13,00 € Herstellerrabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 269,96 € pro Ampulle bzw. 0,13 € pro mg. Daraus ergibt ein Preis pro DDD von 26,00 €.

Der Apothekenabgabepreis von Cisplatin (Cisplatin Accord[®]) mit einer Ampullengröße von 100 mg liegt bei 83,74 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,85 € Apothekenabschlag, 3,45 € Herstellerrabatt und 5,76 € Generika-Rabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 72,68 € pro Ampulle bzw. 0,73 € pro mg. Daraus ergibt sich ein Preis pro DDD von 4,56 €.

Gemcitabin

Der Apothekenabgabepreis von Gemcitabin (Gemcitabin Hexal[®]) mit einer Ampullengröße von 2.000 mg liegt bei 284,81 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,85 € Apothekenabschlag und 13,00 € Herstellerrabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 269,96 € pro Ampulle bzw. 0,13 € pro mg. Daraus ergibt ein Preis pro DDD von 26,00 €.

Gefitinib

Der Apothekenabgabepreis von Gefitinib (Iressa[®]) mit einer Packungsgröße von 30 Filmtabletten in einer Stärke von 250 mg pro Tablette liegt bei 3.458,64 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,85 € Apothekenabschlag und 444,00 € Herstellerrabatt ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 3.012,79 € pro Packung bzw. 100,43 € pro Tablette (rechnerisch= 0,40 €/mg) bzw. DDD.

Erlotinib

Der Apothekenabgabepreis von Erlotinib (Tarceva[®]) mit einer Packungsgröße von 30 Filmtabletten in einer Stärke von 150 mg pro Tablette liegt bei 2.887,67 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,85 € Apothekenabschlag, 369,47 € Herstellerrabatt und 54,67 € Preismoratorium ergibt sich ein Arzneimittelpreis für die GKV von 2.461,68 € pro Packung bzw. 82,06 € pro Tablette (rechnerisch=0,55 €/mg). Daraus ergibt sich ein rechnerischer Preis pro DDD (=125 mg, die es nicht als Tablettengröße gibt) von 68,75 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Afatinib (Giotrif [®] , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a])	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-GOP (Gebührenordnungsposition) 13492 Grundpauschale FG (Fachgruppe) Hämatologie/Onkologie	1	4
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	1	4
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie-induzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1	4
		Grundpauschale Labor	1	4
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Vollständiges Blutbild	1	1
		Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT oder ALT)	1	4
		Serumkreatinin	1	1
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011])+Pemetrexed (Alimta [®] [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	1	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	1	4
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie-induzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1	4
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden	1	17
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2	34
		Grundpauschale Labor	1	4
		Vollständiges Blutbild	3	51
		Serumkreatinin	3	51
		Gesamtbilirubin	3	51
		GPT (ALT)	3	51
		Gamma-Glutamyl- Transferase (GGT)	3	51
		Alkalische Phosphatase (AP)	3	51
		Serumelektrolyte (Natrium [Na], Kalium [K], Magnesium [Mg], Calcium [Ca])	3	51

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	1	4
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg <i>per os</i> Tag 0-3, Ondansetron 8 mg <i>per os</i> Tag 1-3, Aprepitant 80/12 mg <i>per os</i> . Tag 1-3 eines jeden Zyklus	1	17
		Notwendige Begleitmedikation: Folsäure 0,4 mg <i>per os</i> täglich ab 7 Tage vor erster Infusion mit Pemetrexed	21	365
		Notwendige Begleitmedikation: Vitamin B12 1 mg intramuskuläre Injektion alle 9 Wochen mit Start 1 Woche vor erster Infusion mit Pemetrexed	1	6
Cisplatin (Cisplatin Accord® [Accord Healthcare Limited, 2011])+Gemcitabin (Gemcitabin Hexal®, [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	1	4
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	1	4
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie-induzierende und/oder toxisitätsadaptierte	1	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		antiproliferative Behandlung		
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden	1	17
		EBM-GOP 02100 Infusionstherapie, mindestens 10 Minuten	1	17
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	51
		Grundpauschale Labor	1	4
		Vollständiges Blutbild	3	51
		Serumkreatinin	3	51
		Gesamtbilirubin	3	51
		Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT oder AST)	3	51
		GGT	3	51
		AP	3	51
		Serumelektrolyte (Na, K, Mg, Ca)	3	51
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO	1	4
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	1	17
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg <i>per os</i>	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Tag 0-3, Ondansetron 8 mg <i>per os</i> Tag 1-3, Aprepitant 80/125 mg <i>per os</i> Tag 1-3 eines jeden Zyklus		
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	1	4
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	1	4
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie-induzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1	4
		EBM-GOP 02100 Infusionstherapie über mehr als 10 Minuten	3	39
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	39
		Grundpauschale Labor	1	4
		Vollständiges Blutbild	4	51
		Serumkreatinin	1	13
		Gesamtbilirubin	1	13
		GPT (ALT)	1	13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		GGT	1	13
		AP	1	13
		Serumelektrolyte (Na, K, Mg, Ca)	1	13
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg <i>per os</i> . Tag 1-2, 8-9 und 15-16, eines jeden Zyklus	6	78
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	1	4
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	1	4
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie-induzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1	4
		Grundpauschale Labor	1	4
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Vollständiges Blutbild	1	1
		Serumkreatinin	1	1
		Gesamtbilirubin	1	4
		GPT (ALT)	1	4
		GOT (AST)	1	4
		GGT	1	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		AP	1	4
Erlotinib (Tarceva® , [Roche Registration Limited, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	1	4
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	1	4
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie-induzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	1	4
		Grundpauschale Labor	1	4
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
		Vollständiges Blutbild	1	1
		Serumkreatinin	1	1
		Gesamtbilirubin	1	4
		GPT (ALT)	1	4
		GOT (AST)	1	4
		GGT	1	4
		AP	1	4

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-7 dargestellten zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen für Afatinib, Pemetrexed, Cisplatin, Gemcitabin, Gefitinib und Erlotinib zusammengestellt (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2012; AstraZeneca AB, 2013; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a; Roche Registration Limited, 2013).

Ärztliche, technische und labormedizinische Leistungen wurden dabei auf der Basis des EBM mit Stand Q1/2013 umgesetzt (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012).

Eine Prämedikation zur Antiemese wurde auf der Basis der aktuellsten Empfehlungen des NCCN (Ettinger et al., 2013b) und der Empfehlungen der O3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (Jordan et al., 2008), welche die Empfehlungen zur Antiemese-Prophylaxe der American Society for Clinical Oncology und des Memorial Sloan Kettering Cancer Centers auf das deutsche System übertragen hat, umgesetzt. Hiernach werden die Therapien nach folgenden emetogenen Potenzialen eingestuft:

- Afatinib: bislang keine Einstufung, am ehesten Vergleichbarkeit mit anderen EGFR-TKI wie Gefitinib und Erlotinib
- Cisplatin+Pemetrexed: Wegen Cisplatin hohe Emetogenität
- Cisplatin+Gemcitabin: Wegen Cisplatin hohe Emetogenität
- Gemcitabin: Niedrige Emetogenität
- Gefitinib/Erlotinib: Minimale bis niedrige Emetogenität

Spezielle Begründungen zu einzelnen Leistungspunkten:

Für die onkologischen und technischen Leistungen wurden folgende Leistungen gemäß EBM Q1-2013 berücksichtigt:

Ärztliche Leistungen

Folgende ärztlich-onkologischen Leistungen fallen während der Therapien mit Afatinib, Cisplatin+Pemetrexed, Cisplatin+Gemcitabin, Gemcitabin, Gefitinib und Erlotinib an (Tabelle 3-7):

- Grundpauschale für FG Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 13492) bei Behandlung von Patienten >59 Lebensjahre – einmal pro Quartal
- Zusatzpauschale Behandlung einer labormedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung (EBM-GOP 13500) – einmal pro Quartal
- Zusatzpauschale intensive, Aplasie-induzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM-GOP 13502) – einmal pro Quartal

- Behandlung eines Patienten mit solidem Tumor (Onkologie-Vereinbarung GOP 86512) – einmal pro Quartal

Folgende ärztliche Leistungen fallen unter einer Therapie mit Cisplatin+Pemetrexed, Cisplatin+Gemcitabin und Gemcitabin zusätzlich an:

- Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumorthherapie (Onkologie-Vereinbarung GOP 86516) – einmal pro Quartal

Folgende ärztliche Leistungen fallen unter einer Therapie mit Cisplatin zusätzlich an, da gemäß Fachinformation eine Audiometrie vor jedem Zyklus durchgeführt werden soll:

- Grundpauschale für FG Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (EBM-GOP 09212) bei Behandlung von Patienten >59 Lebensjahre – einmal pro Quartal

Erklärung: für die Durchführung der Tonschwellenaudiometrie im Rahmen von Cisplatin-Therapien

Praxisklinische Beobachtung und Betreuung

Folgende Leistungen fallen unter einer Therapie mit Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin an, da die Infusionszeit mit Pemetrexed mit 0,25 Stunden bzw. Gemcitabin mit 0,5 Stunden, Cisplatin mit 1 Stunde und Hydrierung von mindestens 4 Stunden und einer Vor-/Nachbetreuung von 1 Stunde insgesamt eine Gesamtbetreuung von mehr als 6 Stunden pro Infusionstag ergibt:

- Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß §115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden (EBM-GOP 01512)

Infusionstherapie

Folgende Leistungen fallen unter einer Therapie mit Gemcitabin pro Infusion und bei Cisplatin+Gemcitabin am Therapietag 8 für die alleinige Gemcitabin-Gabe an:

- Infusion über mindestens 10 Minuten (EBM-GOP 02100)

Tonschwellenaudiometrie

Folgende technische Leistungen fallen unter einer Therapie mit Cisplatin+Pemetrexed und Cisplatin+Gemcitabin vor jedem Zyklus an:

- Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-GOP 09320)

Labormedizinische Untersuchungen

Folgende Leistungen fallen bei allen in Tabelle 3-7 aufgeführten Therapien komplett oder anteilig an:

- Laborpauschale für FG Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 32001)

- Vollständiger Blutstatus (EBM-GOP 32122)
- Bestimmung Kreatinin im Serum (EBM-GOP 32066)
- Bestimmung AP im Serum (EBM-GOP 32068)
- Bestimmung GOT (AST) im Serum (EBM-GOP 32069)
- Bestimmung GPT (ALT) im Serum (EBM-GOP 32070)
- Bestimmung GGT im Serum (EBM-GOP 32071)
- Bestimmung Gesamtbilirubin im Serum (EBM-GOP 32058)
- Bestimmung Natrium im Serum (EBM-GOP 32083)
- Bestimmung Kalium im Serum (EBM-GOP 32081)
- Bestimmung Magnesium im Serum (EBM-GOP 32248)
- Bestimmung Calcium im Serum (EBM-GOP 32082)

Zubereitung Zytostatika-Infusionslösungen

Folgende Apothekenleistungen fallen unter einer Therapie mit Cisplatin+Pemetrexed, Cisplatin+Gemcitabin und Gemcitabin pro Infusionslösung zusätzlich an:

Für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 79,00 € abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband & Deutsche Apothekerverband e. V., 2009).

Onkologie-Vereinbarungen

Alle 17 Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) haben regionale Onkologie-Vereinbarungen abgeschlossen, über die onkologisch qualifizierte Ärzte zusätzliche Kostenpauschalen für Qualitätsanforderungen in der ambulanten Onkologie einmal pro Quartal geltend machen können.

Die für die zu bewertenden Therapien relevanten Pauschalen teilen sich auf in:

- GOP 86512: Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“
- GOP 86516: Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumorthherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“

Begleitmedikation

Folgende Begleitmedikationen fallen unter einer Therapie mit Cisplatin+Pemetrexed zusätzlich an:

- Folsäure 0,4 mg *per os* kontinuierlich täglich mit Beginn mindestens 7 Tage vor der ersten Pemetrexed-Gabe (Eli Lilly Nederland B.V., 2012)
- Vitamin B12 1 mg intramuskulär mit der ersten Gabe in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Gabe, danach nach jedem dritten Zyklus (Eli Lilly Nederland B.V., 2012)
- Dexamethason 8 mg am Tag vor Pemetrexed-Gabe und an den beiden nachfolgenden Tagen (Eli Lilly Nederland B.V., 2012); Überschneidung mit Antiemese)

Antiemetische Prophylaxe

Folgende antiemetische Medikationsschemata wurden den jeweiligen Therapien auf der Basis der oben genannten Empfehlungen als Prophylaxe zugrunde gelegt:

- Afatinib: Keine antiemetische Prophylaxe
- Cisplatin+Pemetrexed : Dexamethason 8 mg Tag 1-3
Ondansetron 8 mg Tag 1-3
Aprepitant 125 mg Tag 1, 80 mg Tag 2-3
- Cisplatin+Gemcitabin : Dexamethason 8 mg Tag 1-3
Ondansetron 8 mg Tag 1-3
Aprepitant 125 mg Tag 1, 80 mg Tag 2-3
- Gemcitabin: Dexamethason 8 mg Tag 1-2, Tag 8-9 und Tag 15-16
- Gefitinib: Keine antiemetische Prophylaxe
- Erlotinib: Keine antiemetische Prophylaxe

Ergänzende Hydrierungstherapie bei Cisplatin-Gabe: Für eine cisplatinhaltige Therapie wird gemäß Fachinformation zur Vermeidung von therapiebedingten Nierenfunktionseinschränkungen eine ausreichende Hydrierungstherapie vor und nach der Cisplatin-Gabe empfohlen. Eine solche Hydrierungstherapie bei Cisplatin besteht gemäß Empfehlung (Accord Healthcare Limited, 2011) aus:

- Natriumchlorid (NaCl) 0,9%, 1.500 mL
- Glucose 5%, 1.500 mL

Das gesamte Flüssigkeitsvolumen wird in einem Mischbeutel zusammengeführt und dem Patienten über insgesamt mindestens 4 Stunden infundiert.

EGFR-Mutationstestung

Afatinib steht als irreversibler ErbB-Familienblocker zur Therapie von erwachsenen NSCLC-Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zur Verfügung. Die relativ neue Medikamentengruppe der zielgerichteten EGFR-TKI ist der platinhaltigen Kombinationschemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nicht nur in der Wirksamkeit überlegen, sondern ist dabei auch insgesamt besser verträglich. Vor Beginn der Behandlung mit Afatinib ist eine Erhebung des

Mutationsstatus mittels eines validierten und robusten Testverfahrens erforderlich (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a), ebenso auch für die reversiblen TKI Gefitinib und Erlotinib (AstraZeneca AB, 2013; Roche Registration Limited, 2013), welche als ZVT für EGFR-TKI-naive Patienten ebenfalls vom G-BA benannt wurden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2013b).

Die EGFR-Mutationstestung wird im Rahmen der Diagnose von folgenden Fachgesellschaften empfohlen:

- NCCN (Ettinger et al., 2013a)
- ASCO (Keedy et al., 2011)
- ESMO (Peters et al., 2012)
- DGHO (Griesinger et al., 2012)
- S3-Leitlinie der DGP und der DKG (Goeckenjan et al., 2010)

Die EGFR-Testung erfolgt daher nicht ausschließlich für Patienten, die im Falle einer positiven Testung anschließend Afatinib erhalten, sondern ist unabhängig von der im Nachgang gewählten Therapie als Routinediagnostik zu sehen. So stehen bei positivem EGFR-Mutationsstatus u. a. auch die beiden reversiblen TKI Erlotinib und Gefitinib zur Verfügung.

Da es sich bei der EGFR-Testung um Routinediagnostik handelt und daher sowohl Patienten, die mit Afatinib behandelt werden, als auch Patienten, die mit der ZVT behandelt werden, auf EGFR-Mutationsstatus getestet werden, werden die Kosten für die EGFR-Testung im Dossier nicht berücksichtigt. Da diese Kosten sowohl bei der Anwendung von Afatinib sowie auch bei der Anwendung der Arzneimittel der ZVT anfallen, besteht kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	32,00 €
EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	19,10 €
EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie-induzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	19,10 €
EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden	140,39 €
EBM-GOP 02100 Infusion über mehr als 10 Min.	5,66 €
EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO-Heilkunde	20,51 €
EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrie	14,68 €
GOP 86512 Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	15,00 €-40,22 € MW: 25,87 €
GOP 86516 Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie	127,77 €-255,56 € MW: 191,07 €
EBM-GOP 32001 Grundpauschale Labor	1,41 €
EBM-GOP 32122 Vollständiges Blutbild	1,10 €
EBM-GOP 32069 GOT (AST)	0,25 €
EBM-GOP 32070 GPT (ALT)	0,25 €
EBM-GOP 32071 GGT	0,25 €
EBM-GOP 32068 AP	0,25 €
EBM-GOP 32058 Gesamt-Bilirubin	0,25 €
EBM-GOP 32066 Kreatinin im Serum	0,25 €
EBM-GOP 32083 Natrium	0,25 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
EBM-GOP 32081 Kalium	0,25 €
EBM-GOP 32248 Magnesium	1,40 €
EBM-GOP 32082 Calcium	0,25 €
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung pro Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	79,00 €
DEXA-CT 8 mg (Dexamethason) N3=100 Tabletten	121,22 €
Ondansetron 8 mg (Ondansetron Pfizer) N3=30 Filmtabletten	212,92 €
Emend® (Aprepitant, MSD) Kombi-Packung 1*125 mg und 2*80 mg, 3 Tabletten	78,19 €
Folverlan 0,4 mg (Folsäure) N3=100 Tabletten	12,00 €
Vitamin B12 1000µg (Jenapharm) 10 Ampullen	6,71 €
Hydrierung mit 3L Flüssigkeit (NaCl 0,9%+Glucose 5,0%) inklusive Mischbeutel je Cisplatin-Infusion	35,75 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Spezielle Begründungen zu einzelnen Leistungspunkten:

Ärztliche und technische Leistungen inklusive Labormedizinische Untersuchungen

Als Grundlage für die Kostenkalkulationen ärztlicher und technischer Leistungen inklusive Laboruntersuchungen wurde der EBM (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012) mit einem Orientierungspunktwert von 0,035363 € verwendet. Die Laborkosten wurden gemäß Euro-Preisen aus dem EBM entnommen.

Onkologie-Vereinbarungen

Es wurden in allen 17 KVen regionale Onkologie-Vereinbarungen mit unterschiedlichen Pauschalhöhen abgeschlossen. Die Pauschalen liegen dabei in folgenden Bereichen:

- GOP 86512: 15,00 €-40,22 € (Mittelwert 25,87 €)
- GOP 86516: 127,77 €-255,56 € (Mittelwert 191,07 €)

Begleitmedikation

Für die gemäß Fachinformation von Pemetrexed geforderten Begleitmedikamente Folsäure und Vitamin B12 wurden folgende Präparate gewählt:

- Folsäure 0,4 mg (Folverlan, Fa. Verla Pharm) 100 Tabletten:

- Apothekenverkaufspreis (AVP) pro Packung: 13,90 €
- Apothekenrabatt: 0,70 €
- Rabatt des pU: 0,38 €
- Preis-Moratorium: 0,18 €
- Generika-Rabatt: 0,64 €
- Preis pro Packung nach Abzug gesetzlicher Rabatte: 12,00 €
- Preis pro Tablette: 1,20 €
- Vitamin B12 1.000 µg (Vitamin B12 1.000 µg Jenapharm, Fa. Jenapharm) 10 Ampullen:
 - Festbetrag (FB) pro Packung: 7,40 €
 - Apothekenrabatt: 0,37 €
 - Generika-Rabatt: 0,32 €
 - Preis pro Packung nach Abzug gesetzlicher Rabatte: 6,71 €
 - Preis pro Ampulle: 0,67 €

Anmerkung: Vitamin B12 1.000 µg Jenapharm unterliegt der FB-Stufe I (Lauer-Fischer GmbH, 2013)

Antiemetische Prophylaxe

Für die antiemetischen Prophylaxe-Therapien wurden folgende Präparate gewählt:

- DEXA-CT 8 mg (Dexamethason 8 mg, Fa. ABZ Pharma) 100 Tabletten:
 - FB pro Packung: 123,07 €
 - Apothekenrabatt: 1,85 €
 - Preis pro Packung nach Abzug gesetzlicher Rabatte: 121,22 €
 - Preis pro Tablette: 1,21 €
- Ondansetron 8 mg (Ondansetron 8 mg Pfizer, Fa. Pfizer) 30 Tabletten:
 - FB pro Packung: 214,77 €
 - Apothekenrabatt: 1,85 €
 - Preis pro nach Abzug gesetzlicher Rabatte: 212,92 €
 - Preis pro Tablette: 7,10 €

Anmerkung: Ondansetron 8 mg Pfizer unterliegt der FB-Stufe II (Lauer-Fischer GmbH, 2013)

- Aprepitant 125/80 mg (Emend 125/80, Fa. MSD) 3 Tabletten:
 - Preis pro Packung: 91,24 €
 - Apothekenrabatt: 1,85 €
 - Pflichtrabatt des pU: 10,16 €
 - Preis-Moratorium: 1,04 €
 - Preis pro Packung nach Abzug Pflichtrabatt pU und Apotheke: 78,19 €
 - Keine Einzeltablettenberechnung, da Kombination aus unterschiedlichen Dosierungen besteht und das Medikament fest über 3 Tage verabreicht wird.

Ergänzende Hydrierungstherapie bei Cisplatin-Gabe

Für die Hydrierungstherapie im Rahmen einer Cisplatin-Therapie werden standardmäßig nachfolgende Behältnisse und Inhaltsstoffe verwendet. Alle Preisangaben sind gemäß Lauer-Taxe nach Abfrage am 17.09.2013 (Lauer-Fischer GmbH, 2013):

- Mischbeutel: MIB 5000 Infusionsmischbeutel MEDOC EVA 5.000 mL BC ETO
 - AVP 1 Stück=23,29 € (gemäß Lauer-Taxe keine gesetzlichen Rabatte)
- NaCl Infusionslösung. 0,9% Braun Ecobag 1.000 mL
 - AVP 10 Stück=43,53 €
 - Pflichtrabatt des pU: 1,39 €
 - Generika-Rabatt: 2,32 €
 - Preis pro Packung nach Abzug gesetzlicher Rabatte: 39,82 €
 - Preis pro 1.000 mL=3,98 €
 - Standardmäßige Gabe von 1.500 mL=1,5*3,98 €=5,97 €
- Glucose Infusionslösung 5% AlleMan 1.000 mL
 - AVP 10 Stück=47,29 €
 - Pflichtrabatt des pU: 1,51 €
 - Generika-Rabatt: 2,52 €
 - Preis pro Packung nach Abzug gesetzlicher Rabatte: 43,26 €
 - Preis pro 1.000 mL=4,33 €
 - Standardmäßige Gabe von 1.500 mL=1,5*4,33 €=6,49 €

Gesamtsumme: 23,29 €+5,97 €+6,49 €=35,75 €

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8

(Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Afatinib (Giotrif [®] , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a])	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	128,00 €	254.592,00 €
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	76,40 €	151.959,60 €
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie-induzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	76,40 €	151.959,60 €
		Grundpauschale Labor	5,64 €	11.217,96 €
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	103,48 €	205.821,72 €
		Vollständiges Blutbild	1,10 €	2.187,90 €
		GPT (ALT)	1,00 €	1.989,00 €
		Serumkreatinin	0,25 €	497,25 €
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011])+Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	128,00 €	184.704,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	76,40 €	110.245,20 €
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie- induzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	76,40 €	110.245,20 €
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden	2.386,63 €	3.443.907,09 €
		Behandlung solider Tumore (Onkologie- Vereinbarung)	103,48 €	149.321,64 €
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie- Vereinbarung)	764,28 €	1.102.856,04 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.686,00 €	3.875.898,00 €
		Grundpauschale Labor	5,64 €	8.138,52 €
		Vollständiges Blutbild	56,10 €	80.952,30 €
		Serumkreatinin	12,75 €	18.398,25 €
		Gesamtbilirubin	12,75 €	18.398,25 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		GPT (ALT)	12,75 €	18.398,25 €
		GGT	12,75 €	18.398,25 €
		AP	12,75 €	18.398,25 €
		Serumelektrolyte (Na, K, Mg, Ca)	109,65 €	158.224,95 €
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO	82,04 €	118.383,72 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	249,56 €	360.115,08 €
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg <i>per os</i> Tag 0-3, Ondansetron 8 mg <i>per os</i> Tag 1-3, Aprepitant 80/125 Tag 1-3 eines jeden Zyklus	1.881,84 €	2.715.495,12 €
		Notwendige Begleitmedikation: Folsäure 0,4 mg <i>per os</i> täglich ab 7 Tage vor erster Infusion mit Pemetrexed	48,00 €	69.264,00 €
		Notwendige Begleitmedikation: Vitamin B12 1 mg intramuskulär alle 9 Wochen mit Start 1 Woche vor erster Infusion mit Pemetrexed	7,40 €	10.678,20 €
		Hydrierungstherapie mit NaCl 0,9%/Glucose 5% im Rahmen jeder Cisplatin-Gabe	607,75 €	876.983,25 €
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011])+Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder	EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	128,00 €	184.704,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.			
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	76,40 €	110.245,20 €
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie- induzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	76,40 €	110.245,20 €
		EBM-GOP 01512 Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung unter intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern über mehr als 6 Stunden	2.386,63 €	3.443.907,09 €
		EBM GOP 02100 Infusionstherapie mind. 10 Min.	96,22 €	138.845,46 €
		Behandlung solider Tumore (Onkologie- Vereinbarung)	103,48 €	149.321,64 €
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie- Vereinbarung)	764,28 €	1.102.856,04 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	4.029,00 €	5.813.847,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Grundpauschale Labor	5,64 €	8.138,52 €
		Vollständiges Blutbild	56,10 €	80.952,30 €
		Serumkreatinin	12,75 €	18.398,25 €
		Gesamtbilirubin	12,75 €	18.398,25 €
		GPT (ALT)	12,75 €	18.398,25 €
		GGT	12,75 €	18.398,25 €
		AP	12,75 €	18.398,25 €
		Serumelektrolyte (Na, K, Mg, Ca)	109,65 €	158.224,95 €
		EBM-GOP 09212 Grundpauschale FG HNO	82,04 €	118.383,72 €
		EBM-GOP 09320 Tonschwellenaudiometrische Untersuchung	249,56 €	360.115,08 €
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg <i>per os</i> Tag 0-3, Ondansetron 8 mg <i>per os</i> Tag 1-3, Aprepitant 80/125 Tag 1-3 eines jeden Zyklus	1.881,84 €	2.715.495,12 €
		Hydrierungstherapie mit NaCl 0,9%/Glucose 5% im Rahmen jeder Cisplatin-Gabe	607,75 €	876.983,25 €
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	128,00 €	46.208,00 €
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär	76,40 €	27.580,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		onkologischen Systemerkrankung		
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie-induzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	76,40 €	27.580,40 €
		EBM-GOP 02100 Infusionstherapie über mehr als 10 Minuten	220,74 €	79.687,14 €
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	103,48 €	37.356,28 €
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	764,28 €	275.905,08 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.081,00 €	1.112.241,00 €
		Grundpauschale Labor	5,64 €	2.036,04 €
		Vollständiges Blutbild	57,20 €	20.252,10 €
		Serumkreatinin	3,25 €	1.173,25 €
		Gesamtbilirubin	3,25 €	1.173,25 €
		GPT (ALT)	3,25 €	1.173,25 €
		GGT	3,25 €	1.173,25 €
		AP	3,25 €	1.173,25 €
		Serumelektrolyte (Na, K, Mg, Ca)	27,95 €	10.089,95 €
		Prämedikation Antiemese: Dexamethason 8 mg <i>per os</i> Tag 1-2, 8-9 und 15-16, eines jeden Zyklus	123,07 €	44.428,27 €
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren	EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	128,00 €	23.680,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.			
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	76,40 €	14.134,00 €
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie- induzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	76,40 €	14.134,00 €
		Grundpauschale Labor	5,64 €	1.043,40 €
		Behandlung solider Tumore (Onkologie- Vereinbarung)	103,48 €	19.143,80 €
		Vollständiges Blutbild	1,10 €	203,50 €
		Serumkreatinin	0,25 €	46,25 €
		Gesamtbilirubin	1,00 €	185,00 €
		GPT (ALT)	1,00 €	185,00 €
		GOT (AST)	1,00 €	185,00 €
		GGT	1,00 €	185,00 €
		AP	1,00 €	185,00 €
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem	EBM-GOP 13492 Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie	128,00 €	23.680,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.			
		EBM-GOP 13500 Zusatzpauschale Behandlung einer gesicherten, primär onkologischen Systemerkrankung	76,40 €	14.134,00 €
		EBM-GOP 13502 Zusatzpauschale intensive, Aplasie-induzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	76,40 €	14.134,00 €
		Grundpauschale Labor	5,64 €	1.043,40 €
		Behandlung solider Tumore (Onkologie-Vereinbarung)	103,48 €	19.143,80 €
		Vollständiges Blutbild	1,10 €	203,50 €
		Serumkreatinin	0,25 €	46,25 €
		Gesamtbilirubin	1,00 €	185,00 €
		GPT (ALT)	1,00 €	185,00 €
		GOT (AST)	1,00 €	185,00 €
		GGT	1,00 €	185,00 €
		AP	1,00 €	185,00 €

Erläuterungen zu Berechnungen in Tabelle 3-9:

Afatinib

Ärztliche Leistungen

Ärztliche Leistungen werden über die Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 13492=32,00 €) und über die Zusatzpauschalen EBM-GOP 13500 (=19,10 €) und EBM-GOP 13502 (=19,10 €) abgerechnet. Alle EBM-Ziffern werden einmal pro Quartal angesetzt und fallen somit viermal pro Jahr an, so dass pro Jahr Kosten für EBM-GOP 13492 von 128,00 €, für EBM 13500 von 76,40 € und für EBM 13502 von 76,40 € anfallen.

Onkologie-Vereinbarung

Zusatzpauschalen aus der Onkologie-Vereinbarung können für Afatinib in Form der GOP 86512 (=25,87 € als Mittelwert aller KVen mit einer Spanne von 15,00 €–40,22 €) einmal pro Quartal angesetzt werden, so dass pro Jahr Kosten von 103,48 € (60,00 €–160,88 €) anfallen.

Labormedizinische Untersuchungen

Neben der Laborgrundpauschale für FG Hämatologie/Onkologie EBM-GOP 32001 (=1,41 €), welche einmal pro Quartal angesetzt werden kann, fallen noch zu Therapiebeginn einmalig ein vollständiges Blutbild EBM 32122 (=1,10 €) und die Überprüfung des Serumkreatinins EBM 32066 (=0,25 €) als Nierenfunktionsparameter an. Die GPT EBM 32070 (=0,25 €) wird dagegen jedes Quartal überprüft. Insgesamt ergeben sich daraus Jahreskosten für Laborpauschalen von 5,64 €, für Blutbild von 1,10 €, für Serumkreatinin von 0,25 € sowie für GPT von 0,25 €.

Cisplatin+Pemetrexed

Ärztliche Leistungen

Ärztliche Leistungen werden über die Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 13492=32,00 €) und über die Zusatzpauschalen EBM-GOP 13500 (=19,10 €) und EBM-GOP 13502 (=19,10 €) abgerechnet. Alle EBM-Ziffern werden einmal pro Quartal angesetzt und fallen somit viermal pro Jahr an, so dass pro Jahr Kosten für EBM 13492 von 128,00 €, für EBM 13500 von 76,40 € und für EBM 13502 von 76,40 € anfallen.

Onkologie-Vereinbarung

Zusatzpauschalen aus der Onkologie-Vereinbarung können für Cisplatin+Pemetrexed in Form der GOP 86512 (=25,87 € als Mittelwert aller KVen mit einer Spanne von 15,00 €–40,22 €) einmal pro Quartal angesetzt werden, so dass pro Jahr Kosten von 103,48 € (60,00 €–160,88 €) anfallen. Zusätzlich kann die Zusatzpauschale 86516 (=191,07 € als Mittelwert aller KVen mit einer Spanne von 127,77–255,56 €) für intravenöse Therapie einmal pro Quartal angesetzt werden, so dass pro Jahr Kosten von 764,28 € (511,08 €–1.022,24 €) anfallen.

Zubereitung Zytostatika-Infusionslösung

Pro Infusionstag werden bei der Kombination Cisplatin+Pemetrexed zwei Infusionslösungen mit Zytostatika durch die Apotheke hergestellt. Es fallen dadurch Kosten für die Herstellung dieser Lösungen von $2 \cdot 79,00 \text{ €} = 158,00 \text{ €}$ an. Hieraus ergeben sich bei 17 Therapiezyklen pro Jahr Jahreskosten für die Herstellung der Zytostatikalösungen von 2.686,00 €.

Ergänzende Hydrierungstherapie bei Cisplatin-Gabe

Gemäß Fachinformation für Cisplatin ist bei jeder Cisplatin-Gabe mit einer Dosis von 75 mg/m^2 KOF eine ergänzende Hydrierungstherapie mit mindestens 3.000 mL NaCl 0,9% und Glucose 5% im Verhältnis 1:1 notwendig. Es fallen hierfür 35,75 € bei jedem Cisplatin-Infusionstag an, so dass Jahreskosten von $17 \cdot 35,75 \text{ €} = 607,75 \text{ €}$ entstehen.

Labormedizinische Untersuchungen

Neben der Laborgrundpauschale für FG Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 32001=1,41 €), welche einmal pro Quartal angesetzt werden kann, fallen noch gemäß Fachinformationen für Pemetrexed und Cisplatin dreimal pro Therapiezyklus ein vollständiges Blutbild (EBM 32122=1,10 €) sowie eine Überprüfung des Serumkreatinins (EBM 32066=0,25 €), des Gesamtbilirubins (EBM 32058=0,25 €), der GPT (EBM 32070=0,25 €), der GOT (EBM 32069=0,25 €), der GGT (EBM 32071=0,25 €), der AP (EBM 32068=0,25 €) und der Serumelektrolyte Natrium (EBM 32083=0,25 €), Kalium (EBM 32081=0,25 €), Calcium (EBM 32082=0,25 €) und Magnesium (EBM 32248=1,40 €) an. Insgesamt ergeben sich daraus Jahreskosten für Laborpauschalen von 5,64 €, für Blutbilder von $51 \cdot 1,10 \text{ €} = 56,10 \text{ €}$, für Serumkreatinin, GPT, GOT, Gesamtbilirubin, GGT und AP von jeweils $51 \cdot 0,25 \text{ €} = 12,75 \text{ €}$, sowie für die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium von $51 \cdot 1,05 \text{ €} = 53,55 \text{ €}$.

Tonschwellenaudiometrie

Gemäß Fachinformation für Cisplatin soll vor jedem Zyklus eine audiometrische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung wird von HNO-Ärzten durchgeführt. Es fallen somit die Grundpauschale für die FG HNO-Heilkunde (EBM-GOP 09212=20,51 €) einmal pro Quartal sowie ein Tonschwellenaudio (EBM-GOP 09320=14,68 €) vor jedem Zyklus an. Hieraus ergeben sich Jahreskosten für EBM 09212 von 82,04 € und für EBM 09230 von 249,56 €.

Begleitmedikation

Für eine Behandlung mit Pemetrexed ist eine Begleitmedikation mit Folsäure 0,3-1,0 mg pro Tag mit einem Beginn 7 Tage vor der ersten Pemetrexed-Gabe und eine Gabe von Vitamin B12 mit einem Beginn vor der ersten Gabe von Pemetrexed und einer Wiederholung nach jedem dritten Zyklus vorgeschrieben. Bei einer Packungsgröße von 100 Tabletten Folverlan 0,4mg sind pro Jahr insgesamt 4 Packungen ($=4 \cdot 12,00 \text{ €} = 48,00 \text{ €}$) und bei einer Packungsgröße von 10 Ampullen insgesamt 1 Packung Vitamin B12 AAA ($=1 \cdot 7,40 \text{ €}$) zu berechnen.

Antiemetische Prophylaxe

Die Kombinationstherapie mit Cisplatin+Pemetrexed gehört zu den hoch emetogenen Chemotherapien, so dass eine intensive antiemetische Prophylaxe notwendig ist. Gemäß Stufenschema besteht diese aus einer Kombination von Dexamethason 8 mg von Tag 0-3 (gleichzeitig in der Fachinformation von Pemetrexed empfohlene Prophylaxe gegen Hautausschlag [Rash]-Symptomatik), von Ondansetron 8 mg Pfizer von Tag 1-3 und Aprepitant an Tag 1 mit 125 mg, Tag 2-3 mit 80 mg für jeden Zyklus. Dexamethason 8 mg liegt in einer Packungsgröße von 100 Tabletten vor, so dass pro Jahr insgesamt 1 Packung für 123,07 € benötigt wird. Ondansetron 8 mg Pfizer liegt in einer Packungsgröße von 30 Tabletten vor, von denen pro Jahr 2 Packungen benötigt werden ($=2 \cdot 214,77 \text{ €} = 429,54 \text{ €}$). Aprepitant wird in einer Kombi-Packung mit jeweils 1*125 mg und 2*80 mg angeboten, von denen insgesamt pro Jahr 17 Packungen ($=17 \cdot 78,19 \text{ €} = 1.329,23 \text{ €}$) benötigt werden.

Cisplatin+Gemcitabin

Ärztliche Leistungen

Ärztliche Leistungen werden über die Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 13492=32,00 €) und über die Zusatzpauschalen (EBM-GOP 13500=19,10 €) und (EBM-GOP 13502=19,10 €) abgerechnet. Alle EBM-Ziffern werden einmal pro Quartal angesetzt und fallen somit viermal pro Jahr an, so dass pro Jahr Kosten für EBM 13492 von 128,00 €, für EBM 13500 von 76,40 € und für EBM 13502 von 76,40 € anfallen.

Onkologie-Vereinbarung

Zusatzpauschalen aus der Onkologie-Vereinbarung können für Cisplatin+Gemcitabin in Form der GOP 86512 (=25,87 € als Mittelwert aller KVen mit einer Spanne von 15,00 €-40,22 €) einmal pro Quartal angesetzt werden, so dass pro Jahr Kosten von 103,48 € (60,00 €-160,88 €) anfallen. Zusätzlich kann die Zusatzpauschale 86516 (=191,07 € als Mittelwert aller KVen mit einer Spanne von 127,77 €-255,56 €) für intravenöse Therapie einmal pro Quartal angesetzt werden, so dass pro Jahr Kosten von 764,28 € (511,08 €-1.022,24 €) anfallen.

Zubereitung Zytostatika-Infusionslösung

Für den Tag 1 werden bei der Kombination Cisplatin+Gemcitabin zwei Infusionslösungen mit Zytostatika, für den Tag 8 eine Infusionslösung durch die Apotheke hergestellt. Es fallen dadurch Kosten für die Herstellung dieser Lösungen von $3 \cdot 79,00 \text{ €} = 237,00 \text{ €}$ an. Hieraus ergeben sich bei 17 Therapiezyklen pro Jahr Jahreskosten für die Herstellung der Zytostatikalösungen von 4.029,00 €.

Ergänzende Hydrierungstherapie bei Cisplatin-Gabe

Gemäß Fachinformation für Cisplatin (Accord Healthcare Limited, 2011) ist bei jeder Cisplatin-Gabe mit einer Dosis von 100 mg/m^2 KOF eine ergänzende Hydrierungstherapie mit mindestens 3.000 mL NaCl 0,9% und Glucose 5% im Verhältnis 1:1 notwendig. Es fallen hierfür 35,75 € bei jedem Cisplatin-Infusionstag an, so dass Jahreskosten von $17 \cdot 35,75 \text{ €} = 607,75 \text{ €}$ entstehen.

Labormedizinische Untersuchungen

Neben der Laborgrundpauschale für FG Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 32001=1,41 €), welche einmal pro Quartal angesetzt werden kann, fallen noch gemäß Fachinformationen für Pemetrexed und Cisplatin (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012) dreimal pro Therapiezyklus ein vollständiges Blutbild (EBM 32122=1,10 €) sowie eine Überprüfung des Serumkreatinins (EBM 32066=0,25 €), des Gesamtbilirubins (EBM 32058=0,25 €), der GPT (EBM 32070=0,25 €), der GOT (EBM 32069=0,25 €), der GGT (EBM 32071=0,25 €), der AP (EBM 32068=0,25 €) und der Serumelektrolyte Natrium (EBM 32083=0,25 €), Kalium (EBM 32081=0,25 €), Calcium (EBM 32082=0,25 €) und Magnesium (EBM 32248=1,40 €) an. Insgesamt ergeben sich daraus Jahreskosten für Laborpauschalen von 5,64 €, für Blutbilder von $51 \cdot 1,10 \text{ €} = 56,10 \text{ €}$, für Serumkreatinin, GPT, GOT, Gesamtbilirubin, GGT und AP von jeweils $51 \cdot 0,25 \text{ €} = 12,75 \text{ €}$, sowie für die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium von $51 \cdot 1,05 \text{ €} = 53,55 \text{ €}$.

Tonschwellenaudiometrie

Gemäß Fachinformation für Cisplatin (Accord Healthcare Limited, 2011) soll vor jedem Zyklus eine audiometrische Untersuchung erfolgen. Diese Untersuchung wird von HNO-Ärzten durchgeführt. Es fallen somit die Grundpauschale für die FG HNO-Heilkunde (EBM-GOP 09212= 20,51 €) einmal pro Quartal sowie ein Tonschwellenaudiometrie (EBM-GOP 09320=14,68 €) vor jedem Zyklus an. Hieraus ergeben sich Jahreskosten für EBM 09212 von 82,04 € und für EBM 09230 von 249,56 €.

Antiemetische Prophylaxe

Die Kombinationstherapie mit Cisplatin+Gemcitabin (Accord Healthcare Limited, 2011; Hexal AG, 2012) gehört zu den hoch emetogenen Chemotherapien, so dass eine intensive antiemetische Prophylaxe notwendig ist. Gemäß Stufenschema besteht diese aus einer Kombination von Dexamethason 8 mg von Tag 0-3, von Ondansetron 8 mg Pfizer an Tag 1-3 und Aprepitant an Tag 1 mit 125 mg, an Tag 2-3 mit 80 mg für jeden Zyklus. Dexamethason 8 mg liegt in einer Packungsgröße von 100 Tabletten vor, so dass pro Jahr insgesamt 1 Packung für 123,07 € benötigt wird. Ondansetron 8 mg Pfizer liegt in einer Packungsgröße von 30 Tabletten vor, davon werden pro Jahr 2 Packungen benötigt (=2*214,77 €=429,54 €). Aprepitant wird in einer Kombi-Packung mit jeweils 1*125 mg und 2*80 mg angeboten, von denen insgesamt pro Jahr 17 Packungen (=17*78,19 €=1.329,23 €) benötigt werden.

Gemcitabin

Ärztliche Leistungen

Ärztliche Leistungen werden über die Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 13492=32,00 €) und über die Zusatzpauschalen (EBM-GOP 13500=19,10 €) und (EBM-GOP 13502=19,10 €) abgerechnet. Alle EBM-Ziffern werden einmal pro Quartal angesetzt und fallen somit viermal pro Jahr an, so dass pro Jahr Kosten für EBM 13492 von 128,00 €, für EBM 13500 von 76,40 € und für EBM 13502 von 76,40 € anfallen.

Onkologie-Vereinbarung

Zusatzpauschalen aus der Onkologie-Vereinbarung können für die Gemcitabin-Monotherapie in Form der GOP 86512 (=25,87 € als Mittelwert aller KVen mit einer Spanne von 15,00 €-40,22 €) einmal pro Quartal angesetzt werden, so dass pro Jahr Kosten von 103,48 € (60,00 €-160,88 €) anfallen. Zusätzlich kann die Zusatzpauschale 86516 (=191,07 € als Mittelwert aller KVen mit einer Spanne von 127,77 €-255,56 €) für intravenöse Therapie einmal pro Quartal angesetzt werden, so dass pro Jahr Kosten von 764,28 € (511,08 €-1.022,24 €) anfallen.

Zubereitung Zytostatika-Infusionslösung

Pro Infusionstag mit Gemcitabin wird eine Infusionslösung mit Zytostatika durch die Apotheke hergestellt. Es fallen somit pro Infusionstag Kosten für die Herstellung dieser Lösungen von 1*79,00 € an. Hieraus ergeben sich bei 13*3 Infusionstagen pro Jahr Jahreskosten für die Herstellung der Zytostatikalösungen von 3.081,00 €.

Labormedizinische Untersuchungen

Neben der Laborgrundpauschale für FG Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 32001=1,41 €), welche einmal pro Quartal angesetzt werden kann, fallen zusätzlich gemäß Fachinformation für Gemcitabin wöchentlich ein vollständiges Blutbild (EBM 32122=1,10 €) sowie einmal pro Zyklus eine Überprüfung des Serumkreatinins (EBM 32066=0,25 €), des Gesamtbilirubins (EBM 32058=0,25 €), der GPT (EBM 32070=0,25 €), der GOT (EBM 32069=0,25 €), der GGT (EBM 32071=0,25 €), der AP (EBM 32068=0,25 €) und der Serumelektrolyte Natrium (EBM 32083=0,25 €), Kalium (EBM 32081=0,25 €), Calcium (EBM 32082=0,25 €) und Magnesium EBM 32248 (=1,40 €) an. Insgesamt ergeben sich daraus Jahreskosten für Laborpauschalen von 5,64 €, für Blutbilder von $52 \cdot 1,10 \text{ €} = 57,20 \text{ €}$, für Serumkreatinin, GPT, GOT, Gesamtbilirubin, GGT und AP von jeweils $13 \cdot 0,25 \text{ €} = 3,25 \text{ €}$, sowie für die Elektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium von $13 \cdot 1,05 \text{ €} = 13,65 \text{ €}$.

Antiemetische Prophylaxe

Die Monotherapie mit Gemcitabin gehört zu den schwach emetogenen Chemotherapien, so dass eine antiemetische Prophylaxe mit Dexamethason ausreichend ist. Hierzu wird Dexamethason 8 mg an den Tagen 1-2, 8-9 und 15-16 bei jedem Zyklus verabreicht. Dexamethason 8 mg Galen liegt in einer Packungsgröße mit 100 Tabletten vor, so dass pro Jahr insgesamt 1 Packung für 123,07 € benötigt wird.

Gefitinib

Ärztliche Leistungen

Ärztliche Leistungen werden über die Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 13492=32,00 €) und über die Zusatzpauschalen (EBM-GOP 13500=19,10 €) und (EBM-GOP 13502=19,10 €) abgerechnet. Alle EBM-Ziffern werden einmal pro Quartal angesetzt und fallen somit viermal pro Jahr an, so dass pro Jahr Kosten für EBM 13492 von 128,00 €, für EBM 13500 von 76,40 € und für EBM 13502 von 76,40 € anfallen.

Onkologie-Vereinbarung

Zusatzpauschalen aus der Onkologie-Vereinbarung können für Gefitinib in Form der GOP 86512 (=25,87 € als Mittelwert aller KVen mit einer Spanne von 15,00 €-40,22 €) einmal pro Quartal angesetzt werden, so dass pro Jahr Kosten von 103,48 € (60,00 €-160,88 €) anfallen.

Labormedizinische Untersuchungen

Neben der Laborgrundpauschale für FG Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 32001=1,41 €), welche einmal pro Quartal angesetzt werden kann, fallen noch zu Beginn der Therapie einmalig ein vollständiges Blutbild (EBM 32122=1,10 €) und eine Überprüfung des Serumkreatinins (EBM 32066=0,25 €) als Nierenfunktionsparameter an. Das Gesamtbilirubin (EBM 32058=0,25 €), die GPT (EBM 32070=0,25 €), die GOT (EBM 32069=0,25 €), die GGT (EBM 32071=0,25 €) und die AP (EBM 32068=0,25 €) sind jedes Quartal zu überprüfen. Insgesamt ergeben sich daraus Jahreskosten für Laborpauschalen von 5,64 €, für Blutbild von 1,10 €, für Serumkreatinin von 0,25 € sowie für Gesamtbilirubin von 1,00 €, für GOT von 1,00 €, für GPT von 1,00 €, für GGT von 1,00 € und für AP von 1,00 €.

Erlotinib

Ärztliche Leistungen

Ärztliche Leistungen werden über die Grundpauschale FG Hämatologie/Onkologie (EBM-GOP 13492=32,00 €) und über die Zusatzpauschalen EBM-GOP 13500 (=19,10 €) und EBM-GOP 13502 (=19,10 €) abgerechnet. Alle EBM-Ziffern werden einmal pro Quartal angesetzt und fallen somit viermal pro Jahr an, so dass pro Jahr Kosten für EBM 13492 von 128,00 €, für EBM 13500 von 76,40 € und für EBM 13502 von 76,40 € anfallen.

Onkologie-Vereinbarung

Zusatzpauschalen aus der Onkologie-Vereinbarung können für Erlotinib in Form der GOP 86512 (=25,87 € als Mittelwert aller KVen mit einer Spanne von 15,00 €-40,22 €) einmal pro Quartal angesetzt werden, so dass pro Jahr Kosten von 103,48 € (60,00 €-160,88 €) anfallen.

Labormedizinische Untersuchungen

Neben der Laborgrundpauschale für FG Hämatologie/Onkologie EBM-GOP 32001 (=1,41 €), welche einmal pro Quartal angesetzt werden kann, fallen noch zu Beginn der Therapie einmalig ein vollständiges Blutbild (EBM 32122=1,10 €) und eine Überprüfung des Serumkreatinins (EBM 32066=0,25 €) als Nierenfunktionsparameter an. Das Gesamtbilirubin (EBM 32058 =0,25 €), die GPT (EBM 32070 =0,25 €), die GOT (EBM 32069=0,25 €), die GGT (EBM 32071=0,25 €) und die AP (EBM 32068=0,25 €) sind jedes Quartal zu überprüfen. Insgesamt ergeben sich daraus Jahreskosten für Laborpauschalen von 5,64 €, für Blutbild von 1,10 €, für Serumkreatinin von 0,25 € sowie für Gesamtbilirubin von 1,00 €, für GOT von 1,00 €, für GPT von 1,00 €, für GGT von 1,00 € und für AP von 1,00 €.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Afatinib (Giotrif [®] , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a])	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	36.995,59 € (36.663,32 € - 37.052,99 €)	73.584.228,51€ (72.923.343,48 € - 73.698.397,11€) ECOG-PS 0-1 (Erstlinie): 53.384.636,37 € (52.905.170,76 € - 53.467.464,57 €) ECOG-PS 2 (Erstlinie): 13.355.407,99 € (13.235.458,52 € - 13.376.129,39 €) Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien): 6.844.184,15 € (6.782.714,20 € - 6.854.803,15 €)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011])+Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	74.387,46 (74.343,98 € - 74.444,86 €)	107.341.103,63 € (107.278.361,99 € - 107.423.931,83 €)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011])+Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	<u>75 mg Cisplatin:</u> 20.874,46 € (20.830,98 € - 20.931,86 €) <u>100 mg Cisplatin:</u> 21.476,26 € (21.432,78 € - 21.533,66 €)	<u>75 mg Cisplatin:</u> 30.121.845,78 € (30.059.104,14 € - 30.204.673,98 €) <u>100 mg Cisplatin:</u> 30.990.243,18 € (30.927.501,54 € - 31.073.071,38 €)
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder	14.479,23 € (14.435,75 € - 14.536,63 €)	5.227.002,03 € (5.211.305,75 € - 5.247.723,43 €)

	metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.		
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	39.562,54 € (39.226,27 € - 39.615,94 €)	7.319.069,90 € (7.256.859,95 € - 7.328.948,90 €)
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit einer oder mehreren Chemotherapien vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	32.398,11 € (32061,84 € - 32451,51 €)	5.993.650,35 € (5.931.440,40 € - 6.003.529,35 €)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. die Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Ausführungen zu Berechnungen der Gesamtkosten

Afatinib

Afatinib (50 mg, 40 mg, 30 mg und 20 mg) wird in einer Packungsgröße von 28 Tabletten vertrieben. Bei einer kontinuierlichen, täglichen Gabe werden somit pro Jahr $365/28=13$ Packungen verbraucht. Pro Packung mit 28 Tabletten werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 2.815,64 € in Rechnung gestellt, so dass sich als Jahrestherapiekosten für die Afatinib-Medikation $13 * 2815,64 \text{ €} = 36.603,32 \text{ €}$ ergeben. Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen pro Jahr 392,27 € an. Daraus errechnen sich bei einer Afatinib-Therapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von $36.603,32 \text{ €} + 392,27 \text{ €} = 36.995,59 \text{ €}$. Unter Berücksichtigung der Kostenspannen bei den Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen ergibt sich ein Jahrestherapiekostenrahmen von 36.663,32 €- 37.052,99 €.

Cisplatin+Pemetrexed

Pemetrexed liegt als größte Packungseinheit in 500 mg-Ampullen, Cisplatin in 100 mg-Ampullen vor. Bei Zubereitung über eine Apotheke werden die Infusionslösungen beider Präparate mg-genau hergestellt, wofür die Apotheke einen Arbeitspreis pro Infusionslösung erhält. Einen Verwurf müsste die GKV nur tragen, wenn angebrochene Ampullen nicht weiterverwendet werden können. Da Pemetrexed und Cisplatin Standardtherapien sind und

eine Haltbarkeit nach Anbruch der Ampullen von mehreren Tagen besteht, entsteht im Normalfall bei der Zubereitung kein zu erstattender Verwurf. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Pemetrexed 3,85 € pro mg und für Cisplatin 0,78 € pro mg berechnet. Bei einer Durchschnittsdosierung gemäß geschlechtsgewichteten Mittelwerten der KOF werden pro Infusion 966,47 mg Pemetrexed und 144,97 mg Cisplatin eingesetzt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Infusion von $(966,47 \cdot 3,85 \text{ €}) + (144,97 \text{ €} \cdot 0,73 \text{ €}) = 3.826,74 \text{ €}$. Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Pemetrexed und Cisplatin von $17 \cdot 3.826,74 \text{ €} = 65.054,54 \text{ €}$. Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformationen fallen pro Jahr 9.332,92 € an. Daraus errechnen sich bei einer Cisplatin+Pemetrexed-Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von durchschnittlich $65.054,54 \text{ €} + 9.332,92 \text{ €} = 74.387,46 \text{ €}$. Unter Berücksichtigung der Kostenspannen bei den Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen ergibt sich ein Jahrestherapiekostenrahmen von 74.343,98 €- 74.444,86 €.

Cisplatin+Gemcitabin

Gemcitabin liegt als größte Packungseinheit in 2.000 mg-Ampullen, Cisplatin in 100 mg-Ampullen vor. Bei Zubereitung über eine Apotheke werden die Infusionslösungen beider Präparate mg-genau hergestellt, wofür die Apotheke einen Arbeitspreis pro Infusionslösung erhält. Einen Verwurf müsste die GKV nur tragen, wenn angebrochene Ampullen nicht weiterverwendet werden können. Da Gemcitabin und Cisplatin Standardtherapien sind und Haltbarkeiten nach Anbruch der Ampullen von mehreren Tagen bestehen, entsteht im Normalfall bei der Zubereitung kein zu erstattender Verwurf. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Gemcitabin 0,13 € pro mg und für Cisplatin 0,73 € pro mg berechnet. Bei einer Durchschnittsdosierung gemäß geschlechtsgewichteten Mittelwerten der KOF werden pro Zyklus 4.850,00 mg Gemcitabin und 145,50-194,00 mg Cisplatin eingesetzt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Zyklus von $4.850,00 \cdot 0,13 \text{ €} + (145,50 \text{ bis } 194,00 \cdot 0,73 \text{ €}) = 630,50 \text{ €} + (106,22 \text{ € bis } 141,62 \text{ €}) = 736,72 \text{ € bis } 772,12 \text{ €}$. Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Jahreskosten für Gemcitabin und Cisplatin von $17 \cdot (736,72 \text{ € bis } 772,12 \text{ €}) = 12.524,24 \text{ € bis } 13.126,04 \text{ €}$. Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformationen fallen pro Jahr 8.350,22 € an. Daraus errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr bei einer Gemcitabin/Cisplatin-Kombinationstherapie von durchschnittlich $12.524,24 \text{ € bis } 13.126,04 \text{ €} + 8.350,22 \text{ €} = 20.874,46 \text{ € bis } 21.476,26 \text{ €}$. Unter Berücksichtigung der Kostenspannen bei den Pauschalen der Onkologievereinbarungen ergibt sich ein Jahrestherapiekostenrahmen beim Einsatz von 75,00 mg Cisplatin von 20.830,98 € bis 20.931,86 € und beim Einsatz von 100,00 mg Cisplatin von 21.432,78 €-21.533,66 €.

Gemcitabin

Gemcitabin liegt als größte Packungseinheit in 2.000 mg-Ampullen vor. Bei der Zubereitung über eine Apotheke wird die Infusionslösung mit dem Präparat mg-genau hergestellt, wofür die Apotheke einen Arbeitspreis pro Infusionslösung erhält. Einen Verwurf müsste die GKV nur tragen, wenn angebrochene Ampullen nicht weiterverwendet werden können. Da Gemcitabin in vielen Tumorerkrankungen zur Standardtherapie gehört und eine Haltbarkeit nach Anbruch der Ampulle von mehreren Tagen besteht, entsteht im Normalfall bei der

Zubereitung kein zu erstattender Verwurf. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Gemcitabin 0,13 € pro mg berechnet. Bei einer Durchschnittsdosierung gemäß geschlechtsgewichteten Mittelwerten der KOF werden pro Infusion 1.932,95 mg Gemcitabin eingesetzt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Infusion von $1.932,95 \cdot 0,13 \text{ €} = 251,28 \text{ €}$. Bei insgesamt 13 Zyklen mit jeweils 3 Gaben pro Jahr errechnen sich daraus Jahreskosten für Gemcitabin von $39 \cdot 251,28 \text{ €} = 9.799,92 \text{ €}$. Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformationen fallen pro Jahr 4.679,31 € an. Daraus errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr bei einer Gemcitabin-Monotherapie von durchschnittlich $9.799,92 \text{ €} + 4.679,31 \text{ €} = 14.479,23 \text{ €}$. Unter Berücksichtigung der Kostenspannen bei den Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen ergibt sich ein Jahrestherapiekostenrahmen von 14.435,75 € - 14.536,63 €.

Gefitinib

Gefitinib 250 mg wird in einer Packungsgröße von 30 Tabletten vertrieben. Bei einer kontinuierlichen, täglichen Gabe werden somit pro Jahr $365/30 = 13$ Packungen verbraucht (exakt 12,2 Packungen, da aber keine Einzelabgabe möglich ist, werden 13 Packungen für die Berechnung zugrunde gelegt). Pro Packung mit 30 Tabletten werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 3.012,79 € in Rechnung gestellt, so dass sich als Jahrestherapiekosten für die Gefitinib-Medikation $13 \cdot 3.012,79 \text{ €} = 39.166,27 \text{ €}$ ergeben. Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen pro Jahr 396,27 € an. Daraus errechnen sich bei einer Gefitinib-Therapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von durchschnittlich $39.166,27 \text{ €} + 396,27 \text{ €} = 39.562,54 \text{ €}$. Unter Berücksichtigung der Kostenspannen bei den Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen ergibt sich ein Jahrestherapiekostenrahmen von 39.226,27 € - 39.615,94 €.

Erlotinib

Erlotinib 150 mg wird in einer Packungsgröße von 30 Tabletten vertrieben. Bei einer kontinuierlichen, täglichen Gabe werden somit pro Jahr $365/30 = 13$ Packungen verbraucht (exakt 12,2 Packungen, da aber keine Einzelabgabe möglich ist, werden 13 Packungen für die Berechnung zugrunde gelegt). Pro Packung mit 30 Tabletten werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 2.461,68 € in Rechnung gestellt, so dass sich als Jahrestherapiekosten für die Erlotinib-Medikation $13 \cdot 2.461,68 \text{ €} = 32.001,84 \text{ €}$ ergeben. Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen pro Jahr 396,27 € an. Daraus errechnen sich bei einer Erlotinib-Therapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von $32.001,84 \text{ €} + 396,27 \text{ €} = 32.398,11 \text{ €}$. Unter Berücksichtigung der Kostenspannen bei den Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen ergibt sich ein Jahrestherapiekostenrahmen von 32.061,84 € - 32.451,51 €.

Jahrestherapiekosten für Cisplatin+Gemcitabin basierend auf der Dosierung der LUX-Lung 6 Studie

In der LUX-Lung 6 Studie wurde Cisplatin+Gemcitabin in einer für China üblichen Dosierung verabreicht, die zum Teil von der empfohlenen Dosierung der deutschen Fachinformation abweicht (siehe Modul 4A, Kapitel 4.3.1.2.1). Um diesem Sachverhalt Rechnung zu tragen, wurden die Jahrestherapiekosten pro Patient basierend auf dieser Dosierung (Cisplatin: 75 mg/KOF; Gemcitabin: 1.000 mg/KOF) berechnet. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Gemcitabin 0,13 € pro mg und für Cisplatin 0,73 € pro mg berechnet. Bei einer Dosierung von 1.000 mg / KOF Gemcitabin und 75 mg/ KOF Cisplatin werden pro Zyklus 3.880 mg Gemcitabin und 145,5 mg Cisplatin eingesetzt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Zyklus von $(3.880 \cdot 0,13 \text{ €}) + (145,5 \cdot 0,73 \text{ €}) = 610,62 \text{ €}$. Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Jahreskosten für Gemcitabin und Cisplatin von $17 \cdot 610,62 \text{ €} = 10.380,54 \text{ €}$. Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformationen fallen pro Jahr 8.350,22 € an. Daraus errechnen sich bei einer Cisplatin+Gemcitabin-Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von durchschnittlich $10.380,54 \text{ €} + 8.350,22 \text{ €} = 18.730,76 \text{ €}$. Unter Berücksichtigung der Kostenspannen bei den Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen ergibt sich ein Jahrestherapiekostenrahmen von 18.687,28 €- 18.788,16 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Die S3-Leitlinie von 2010 empfiehlt bei NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen einen TKI als zielgerichtete Therapieoption (Goeckenjan et al., 2010). Somit wird davon ausgegangen, dass diese Patientenpopulation unabhängig von der Therapielinie ausschließlich mit einem TKI behandelt wird.

Aktuelle und repräsentative Daten zu den Marktanteilen der bisher verfügbaren EGFR-TKI (Erlotinib und Gefitinib) liegen für Deutschland nicht vor. Dadurch ist eine seriöse und fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen nicht möglich.

Gegenanzeigen

Die in der Fachinformation von Afatinib in Abschnitt 4.3 aufgeführten Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a).

Therapieabbrüche in den Patientengruppen

Bei onkologischen Erkrankungen führen eine Krankheitsprogression sowie auch das Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen zum Therapieabbruch. Die Therapieabbruchraten aus den für Afatinib zulassungsrelevanten Studien waren 14,0% in der LUX-Lung 3 Studie und 9,6% in der LUX-Lung 6 Studie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c).

In den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 war die Therapieabbruchrate in der Afatinib-Gruppe geringer als in den Kontrollgruppen unter cisplatinhaltigen Chemotherapien (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c).

Afatinib ist in vier Dosisstärken (20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg) verfügbar. Somit ist eine Dosisreduktion beim Auftreten von UE möglich (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a). Ergebnisse aus den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 zeigen, dass auch noch bei einer Dosisstärke von 20 mg eine Wirksamkeit gegeben ist (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c).

Patientenpräferenzen

Bridges et al. ermittelten anhand einer Conjoint-Analyse die Behandlungspräferenzen von NSCLC-Patienten (n=89) in Großbritannien (Bridges et al. (2012)). Hierbei wurde als bedeutendstes Behandlungsrisiko Fatigue gefolgt von Diarrhö gesehen. Die Steigerung des PFS zusammen mit der Verbesserung der Schwere der Symptome (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) war den Befragten am wichtigsten und stieg mit dem Nutzen des PFS an.

Im Rahmen eines Discrete Choice Experiments mit 211 erwachsenen NSCLC-Patienten im Stadium IV (UICC 7. Auflage) aus Deutschland wurde gezeigt, dass aus Patientensicht die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen sind. Das Auftreten von UE wie Übelkeit und Erbrechen folgt an zweiter Stelle, gefolgt von Fatigue, Hautausschlag und Durchfall (Mühlbacher et al., 2013).

Zusammenfassend zeigen diese Patientenpräferenzstudien, dass aus Sicht der Patienten PFS und die Symptomkontrolle die bedeutendsten Kriterien im Rahmen der Entscheidung bezüglich einer Therapiealternative sind.

In den zulassungsrelevanten Studien zu Afatinib konnte sowohl ein statistisch signifikantes besseres PFS sowie eine bessere Symptomkontrolle im Vergleich zu cisplatinhaltigen Chemotherapien gezeigt werden (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.4)

(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c).

Versorgungsbereich

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist aufgrund fehlender geeigneter Daten nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mangels aktueller und repräsentativer Daten kann hierzu keine Aussage getroffen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu inhaltlichen Therapieabläufen, zu Supportivtherapien, zu Therapieprotokollen und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden aus der aktuell gültigen S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (Goeckenjan et al., 2010), den Empfehlungen der aktuellen Praxisleitlinie des NCCN „Non Small cell Lung Cancer“ (Ettinger et al., 2013a) und den Empfehlungen für „Antiemesis“ (Ettinger et al., 2013b), den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (Onkopedia) für NSCLC, den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (www.krebsgesellschaft.de) und den aktuell gültigen Fachinformationen zu Afatinib (Giotrif[®]), Pemetrexed (Alimta[®]), Gemcitabin Hexal, Cisplatin Accord, Erlotinib (Tarceva[®]) und Gefitinib (Iressa[®]) (www.fachinfo.de) entnommen.

Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC-/DDD-Klassifikation des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) (www.dimdi.de) entnommen.

Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise wurden per Online-Abruf über Lauer-Taxe online am 17.09.2013 anhand der nachfolgenden Suchkriterien ermittelt.

Produkt/Wirkstoff	Suchkriterium
Aprepitant	Aprepitant
Cisplatin	Cisplatin
Dexamethason	Dexamethason
Erlotinib	Erlotinib
Folsäure	Folsäure
Gefitinib	Gefitinib
Gemcitabin	Gemcitabin
Glucose Infusion	Glucose

Infusionsbeutel	IFB (Darreichungsform)
NaCl Lösung	Natriumchlorid
Ondansetron hydrochlorid-2-Wasser	Ondansetron
Pemetrexed	Pemetrexed
Vitamin B12	Vitamin B12

Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V.

Die EBM-Ziffern und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand zum 1. Quartal 2013 (www.kbv.de). Als Punktwert wurde der Orientierungspunktwert von 0,035363 € verwendet. Onkologie-Vereinbarungspauschalen wurden für alle 17 KV-Regionen recherchiert und hieraus Mittelwerte gebildet.

DRG-Zuordnungen (Diagnosis Related Group [Diagnosebezogene Fallgruppen]) und Bewertungsrelationen als Grundlage für stationäre Entgelte entstammen dem Fallpauschalenkatalog für 2013 des InEK (Institut für das Entgeltwesen im Krankenhaus) (www.g-drg.de). Die Verteilung zwischen E71A und E71B basiert auf Datenbankabfragen im DRG-Report 2013 des InEK. Durchschnittliche Landesbasisfallwerte wurden aus Übersichten der AOK entnommen und in einen bundesweiten Durchschnittswert umgesetzt (www.aok-gesundheitspartner.de).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Accord Healthcare Limited. 2011. Fachinformation Cisplatin Accord 1mg/ml. Stand: November 2011. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [2] AstraZeneca AB. 2012. Fachinformation Caprelsa[®] 100 mg/300 mg Filmtabletten (Vandetanib). Stand: Februar 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [3] AstraZeneca AB. 2013. Fachinformation Iressa[®] 250 mg (Gefitinib). Stand: Juni 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [4] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. Fachinformation Giotrif[®] 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: 24.09.2013.
- [5] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Clinical Trial Report (Primary analysis; Revision 1): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U12-1199-02. (Data on file) Date of Revision: 18.02.2013.
- [6] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013c. Clinical Trial Report (Primary Analysis): LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U13-1625-01. (Data on file) 24.04.2013.
- [7] Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnern, H. W., et al. 2012. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*, 77(1), 224-31.
- [8] Du Bois, D. & Du Bois, E. F. 1916. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, 5(5), 303-11; discussion 312-3.
- [9] Eli Lilly Nederland B.V. 2012. Fachinformation Alimta[®] (Pemetrexed). Stand: November 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 06.09.2013].
- [10] Ettinger, D., Akerley, W., Borghaei, H., et al. 2013a. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2013 Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [11] Ettinger, D., Berger, M., Armstrong, D., et al. 2013b. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, Version 1.2014. Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013a. Beratungsanforderung 2012-B-060. Afatinib zur Behandlung des EGFR-Mutation-positiven NSCLC, Abweichung des Anwendungsgebietes der Positive Opinion von dem der Beratungsanforderung: Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Data on file) 27.08.2013.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013b. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-060. Afatinib zur Behandlung des EGFR-Mutation-positiven NSCLC (Data on file) 11.03.2013.
- [14] GKV-Spitzenverband & Deutsche Apothekerverband e. V. 2009. 2. Ergänzungsvereinbarung: Zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009. Verfügbar: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr

- [aege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Ergaenzungsvereinb_Stand_2012-03-01_19132.pdf](#)
[Aufgerufen am 10.09.2013].
- [15] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2e1-164.
- [16] Griesinger, F., Eberhard, W., Früh, M., et al. 2012. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: Oktober 2012. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [17] Hexal AG. 2012. Fachinformation Gemcitabin Hexal® 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 18.09.2013].
- [18] Jordan, K., Bokemeyer, C., Langebrake, C., et al. 2008. O3: Antiemetische Prophylaxe gemäß MASCC- und ASCO-Guidelines (Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2008). Verfügbar: http://www.krebsgesellschaft.de/download/ll_o_03.pdf [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [19] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2012. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2013. Verfügbar: [http://www.sindbad-mds.de/infomed/sindbad.nsf/0/60091f5dfe5ae858c1257ae10074ff9d/\\$FILE/EBM_2013_Q-I.pdf](http://www.sindbad-mds.de/infomed/sindbad.nsf/0/60091f5dfe5ae858c1257ae10074ff9d/$FILE/EBM_2013_Q-I.pdf) [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [20] Keedy, V. L., Temin, S., Somerfield, M. R., et al. 2011. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol*, 29(15), 2121-7.
- [21] Lauer-Fischer GmbH. 2013. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank [Online]. Verfügbar: www.lauer-fischer.de. Zuletzt geändert am: 15.09.2013. [Aufgerufen am 17.09.2013].
- [22] Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Juhnke, C., et al. 2013. Patientenpräferenzen in der medikamentösen Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms: Ein Discrete-Choice Experiment. (Data on file) 30.09.2013. Publikation für 2014 geplant.
- [23] Peters, S., Adjei, A. A., Gridelli, C., et al. 2012. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7vii56-64.
- [24] Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf? [Aufgerufen am 10.09.2013].
- [25] Roche Registration Limited. 2013. Fachinformation Tarceva® (Erlotinib). Stand: Juni 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 09.09.2013].
- [26] Statistisches Bundesamt. 2012. Statistisches Jahrbuch 2012. Kapitel 4: Gesundheit. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2012.pdf?blob=publicationFile> [Aufgerufen am 07.10.2013].
- [27] Wissenschaftlicher Dienst der AOK (WIdO). 2012. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Zusammenfassung des Abschnitts 3.4

Die Behandlung mit Afatinib muss von einem Arzt, der Erfahrung mit onkologischen Therapien besitzt, begonnen und überwacht werden.

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

Bei Afatinib handelt es sich um eine systemische Therapie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Afatinib weist die typischen TKI-assoziierten Nebenwirkungen, wie u.a. Diarrhö, Hautausschlag (Rash)/Akne und Stomatitis, auf. Diese sind mit gängigen Arzneimitteln (z.B. Loperamid) und/oder einer Dosisanpassung (um jeweils 10 mg-Schritte bis auf 20 mg/Tag) gut behandelbar. Das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel ist gering, wenn Afatinib mit möglichst großem Abstand zu P-gp-Inhibitoren und BCRP-Substraten verabreicht wird.

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Afatinib (Giotrif[®]) entnommen und gegebenenfalls mit zusätzlichen Erläuterungen ergänzt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a):

Es liegen keine Anforderungen an die Infrastruktur vor.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Afatinib muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung mit onkologischen Therapien besitzt.

Vor Beginn einer Behandlung mit Afatinib sollte der EGFR-Mutationsstatus vorliegen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich. Afatinib soll nicht gemeinsam mit Nahrung eingenommen werden. Mindestens 3 Stunden vor und mindestens 1 Stunde nach Einnahme dieses Arzneimittels sollte der Patient keine Nahrung zu sich nehmen.

Die Behandlung mit Afatinib soll bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden, oder bis der Patient das Arzneimittel nicht mehr verträgt (siehe Tabelle 3-X).

Dosiserhöhung

Bei Patienten, die die Dosis von 40 mg/Tag in den ersten drei Wochen gut vertragen (d. h. kein Auftreten von Diarrhö, Hautausschlag, Stomatitis oder anderen Nebenwirkungen vom CTC-Grad >1), kann eine Dosiserhöhung bis auf maximal 50 mg/Tag in Betracht gezogen werden. Nach einer Dosisreduktion sollte keine Dosiserhöhung erfolgen. Die Tageshöchstdosis beträgt 50 mg.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Symptomatische Nebenwirkungen (z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen) lassen sich erfolgreich durch eine Unterbrechung der Behandlung und Dosisreduktion oder durch Absetzen von Afatinib, wie in Tabelle 3-X dargestellt, reduzieren bzw. beseitigen.

Tabelle 3-X: Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Medikamentenbedingte unerwünschte CTCAE ^a -Ereignisse	Empfohlene Afatinib-Dosierung	
Grad 1 oder Grad 2	Keine Unterbrechung ^b	Keine Dosisanpassung
Grad 2 (längerfristig ^c oder nicht tolerierbar) oder Grad ≥ 3	Unterbrechen bis Grad 0/1 ^b	Wiederaufnehmen mit Dosisreduktion in 10 mg-Schritten ^d : <ul style="list-style-type: none"> - Wenn der Patient 50 mg erhalten hatte, sollte die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg wieder aufgenommen werden. - Wenn der Patient 40 mg erhalten hatte, sollte die Behandlung mit einer Dosis von 30 mg wieder aufgenommen werden. - Wenn der Patient 30 mg erhalten hatte, sollte die Behandlung mit einer Dosis von 20 mg wieder aufgenommen werden. - Wenn der Patient 20 mg erhalten hatte, sollte Afatinib abgesetzt werden.

^a Common Terminology Criteria for Adverse Events des NCI V 3.0 (National Cancer Institute, Publikationsdatum: 09.08.2006)

^b Bei Durchfall sollten umgehend Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) eingenommen werden, deren Einnahme bei persistierendem Durchfall so lange fortgesetzt werden soll, bis die weichen Stühle abklingen.

^c Durchfall >48 Stunden und/oder Hautausschlag >7 Tage

^d Wenn der Patient 20 mg/Tag nicht verträgt, ist eine dauerhafte Beendigung der Therapie mit Afatinib zu erwägen.

Bei Auftreten akuter oder sich verstärkender respiratorischer Symptome ist meist an eine interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease [ILD]) zu denken und die Behandlung mit Afatinib bis zur Abklärung zu unterbrechen. Bestätigt sich die Diagnose einer ILD, muss Afatinib abgesetzt und eine geeignete Behandlung begonnen werden.

Vergessene Dosis

Eine vergessene Afatinib-Dosis sollte noch am gleichen Tag eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Beträgt der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis jedoch weniger als acht Stunden, darf die vergessene Dosis nicht mehr eingenommen werden.

Behandlung mit P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren

Patienten, die eine Behandlung mit einem P-gp-Inhibitor benötigen, sollten diesen zeitlich versetzt einnehmen, d. h. der P-gp-Inhibitor sollte mit möglichst großem zeitlichem Abstand zu Afatinib eingenommen werden. Das bedeutet vorzugsweise mit einem Abstand von

6 Stunden zu Afatinib (für P-gp-Inhibitoren, die zweimal täglich eingenommen werden) oder 12 Stunden (für P-gp-Inhibitoren, die einmal täglich eingenommen werden).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurde keine separate Studie zur Sicherheit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 mL/min) wird Afatinib nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Beeinträchtigung der Leberfunktion ist der Afatinib-Plasmaspiegel nicht signifikant verändert und keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Afatinib wurde nicht bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht und wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet NSCLC keinen relevanten Nutzen von Afatinib bei Kindern und Jugendlichen. Daher wird eine Afatinib-Therapie bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen. Die Tabletten sind unzerkaut im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Bei Patienten, die die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können sie in etwa 100 ml kohlensäurefreiem Trinkwasser aufgelöst werden. Hierzu sollen keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden. Die Tablette wird im Ganzen in das Wasser gegeben, ohne sie zuvor zu zerstoßen, und über bis zu 15 Minuten gelegentlich umgerührt, bis sie sich in ganz kleine Partikel aufgelöst hat. Die Dispersion sollte umgehend getrunken werden. Das Glas sollte anschließend mit etwa 100 ml Wasser gespült und auch dieses Wasser getrunken werden. Die Dispersion kann auch über eine Magensonde gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Afatinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

Die Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus des Patienten muss mit einem validierten und robusten Verfahren erfolgen, um falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden.

Diarrhö

Bei mit Afatinib behandelten Patienten wurde über Diarrhö berichtet, darunter schwere Fälle. Eine Diarrhö kann zu Dehydratation (mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion) führen, was in seltenen Fällen zum Tode führte. Die Diarrhö trat in der Regel in den ersten zwei Behandlungswochen und eine Grad-3-Diarrhö meist in den ersten sechs Behandlungswochen auf. Daher muss sie, insbesondere in den ersten sechs Behandlungswochen, bereits bei ersten Anzeichen proaktiv mit adäquater Hydrierung und Antidiarrhoika behandelt werden. Dabei sollte die Dosis der eingesetzten Antidiarrhoika (z. B. Loperamid), falls erforderlich, bis auf die höchste empfohlene zugelassene Dosis gesteigert werden. Antidiarrhoika müssen für den Patienten schnell zugänglich sein, damit er bereits bei den ersten Anzeichen einer Diarrhö mit der Behandlung beginnen und diese fortsetzen kann, bis er für mindestens 12 Stunden keine weichen Stühle mehr hat. Bei schwerer Diarrhö kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Afatinib zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung ganz abzusetzen. Dehydrierte Patienten benötigen gegebenenfalls eine intravenöse Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr.

UE im Bereich der Haut

Bei mit Afatinib behandelten Patienten wurde über Hautausschlag (Rash)/Akne berichtet. Der Hautausschlag war im Allgemeinen ein leichter bis mittelschwerer erythematöser und akneartiger Ausschlag, der in sonnenexponierten Hautbereichen auftreten oder sich dort verstärken kann. Bei Exposition mit Sonnenlicht sind das Tragen von schützender Kleidung und die Anwendung eines Sonnenschutzmittels ratsam. Eine frühe Behandlung dermatologischer Reaktionen (zum Beispiel mit Hautpflegemitteln, Antibiotika) erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die Behandlung mit Afatinib fortgesetzt werden kann. Bei schweren Hautreaktionen können vorübergehende Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktionen, weitere therapeutische Interventionen oder die Überweisung an einen Spezialisten mit Erfahrung in der Behandlung derartiger dermatologischer Reaktionen erforderlich werden. Des Weiteren wurde über bullöse, blasenbildende und exfoliative Hauterkrankungen berichtet, darunter seltene Verdachtsfälle auf Stevens-Johnson-Syndrom. Bei Auftreten von schweren bullösen, blasenbildenden oder exfoliativen Erkrankungen muss die Afatinib-Therapie unterbrochen oder abgebrochen werden.

Weibliches Geschlecht, niedrigeres Körpergewicht oder vorbestehende Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Frauen, Patienten mit niedrigerem Körpergewicht und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde ein erhöhter Afatinib-Plasmaspiegel beobachtet. Dadurch steigt das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö, Hautausschlag (Rash)/Akne und Stomatitis. Es wird empfohlen, Patienten mit diesen Risikofaktoren engmaschig zu überwachen.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Es liegen Berichte vor über ILD und ILD-artige Ereignisse (wie Lungeninfiltrate, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, allergische Alveolitis) mit zum Teil tödlichem Verlauf, bei Patienten, die Afatinib zur Behandlung eines NSCLC erhielten. Bei 0,7% von

mehr als 3.800 behandelten Patienten wurden medikamentenbedingte ILD-artige Nebenwirkungen beschrieben. ILD-artige Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad ≥ 3 wurden bei 0,5% der Patienten beobachtet. Afatinib wurde nicht bei Patienten mit ILD in der Vorgeschichte untersucht.

Alle Patienten, bei denen pulmonale Symptome (Dyspnoe, Husten, Fieber) akut auftreten und/oder sich ohne erklärbare Ursache verstärken, müssen sorgfältig untersucht werden, um eine ILD auszuschließen. Bis zur Abklärung dieser Symptome sollte die Behandlung mit Afatinib unterbrochen werden. Bestätigt sich die Diagnose einer ILD, muss Afatinib abgesetzt und eine entsprechende Behandlung begonnen werden.

Schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei weniger als 1% der mit Afatinib behandelten Patienten wurde eine zum Teil tödlich verlaufende Leberinsuffizienz beschrieben. Begleitfaktoren bei diesen Patienten waren vorbestehende Lebererkrankungen und/oder im Zusammenhang mit einem Fortschreiten der malignen Grunderkrankung stehende Begleiterkrankungen. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung werden regelmäßige Kontrollen der Leberwerte empfohlen. Bei 2,4% der mit 40 mg/Tag behandelten Patienten mit normalen Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn wurde ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 beobachtet, bei Patienten mit abweichenden Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn lagen die Werte um das 3,5-fache höher. Verschlechtert sich die Leberfunktion, muss die Afatinib-Therapie gegebenenfalls unterbrochen werden. Kommt es während der Einnahme von Afatinib zu einer schweren Beeinträchtigung der Leberfunktion, muss die Behandlung beendet werden.

Keratitis

Patienten mit akuten oder sich verschlechternden Augenentzündungen, Tränensekretion, Lichtempfindlichkeit, verschwommenem Sehen, Augenschmerzen und/oder geröteten Augen müssen umgehend einem Augenarzt vorgestellt werden. Bestätigt sich die Diagnose einer ulzerativen Keratitis, muss die Behandlung mit Afatinib unterbrochen oder beendet werden. Die Diagnose einer Keratitis sollte Anlass für eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung einer Therapiefortführung sein. Afatinib muss bei Patienten mit bekannter Keratitis in der Anamnese, ulzerativer Keratitis oder sehr trockenen Augen mit Vorsicht angewendet werden. Das Tragen von Kontaktlinsen ist ein weiterer Risikofaktor für Keratitis und Ulzerationen.

Linksventrikuläre Funktion

Eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion durch die Hemmung von ErbB2 ist beschrieben. Die verfügbaren Daten aus klinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass Afatinib Nebenwirkungen im Bereich der kardialen Kontraktilität hervorruft. Allerdings wurde Afatinib nicht bei Patienten mit abnormer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) oder relevanten kardialen Vorerkrankungen untersucht. Bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren oder Erkrankungen, die die LVEF beeinflussen können, ist eine kardiale Überwachung mit Bestimmung der LVEF zu Beginn und während der Behandlung mit Afatinib in Betracht zu ziehen. Ebenso ist bei Patienten, bei denen während der Behandlung

relevante kardiale Befunde/Symptome auftreten, eine kardiale Überwachung mit Bestimmung der LVEF in Betracht zu ziehen.

Patienten, deren Ejektionsfraktion unterhalb des Normbereichs liegt, sollten gegebenenfalls einem Kardiologen vorgestellt werden. Gleichzeitig sollte in Erwägung gezogen werden, die Behandlung mit Afatinib zu unterbrechen oder abzusetzen.

Wechselwirkungen mit P-gp

Die gleichzeitige Behandlung mit starken P-gp-Induktoren kann die Afatinib-Plasmaspiegel verringern.

Lactose

Afatinib enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Afatinib nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteltransportsystemen

Einfluss von P-gp-Inhibitoren und Inhibitoren des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) auf Afatinib

In-vitro-Studien zeigten, dass Afatinib ein P-gp- und BCRP-Substrat ist. Die Gabe des starken P-gp- und BCRP-Inhibitors Ritonavir (200 mg zweimal täglich für drei Tage) 1 Stunde vor einer Afatinib-Einzeldosis von 20 mg erhöhte die Afatinib-Plasmaspiegel um 48% ($AUC_{0-\infty}$) bzw. 39% (C_{max}). Demgegenüber betrug die relative Bioverfügbarkeit von Afatinib bei Gabe von Ritonavir mit oder sechs Stunden nach 40 mg Afatinib 119% ($AUC_{0-\infty}$) und 104% (C_{max}) bzw. 111% ($AUC_{0-\infty}$) und 105% (C_{max}). Entsprechend wird empfohlen, starke P-gp-Inhibitoren (wie unter anderem Ritonavir, Ciclosporin A, Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Verapamil, Chinidin, Tacrolimus, Nelfinavir, Saquinavir und Amiodaron) zeitlich versetzt zu Afatinib einzunehmen, vorzugsweise mit einem Abstand von 6 Stunden oder 12 Stunden.

Einfluss von P-gp-Induktoren auf Afatinib

Die vorherige Behandlung mit Rifampicin (600 mg pro Tag für sieben Tage), einem starken P-gp-Induktor, verringerte die Afatinib-Plasmaspiegel nach Gabe einer Afatinib-Einzeldosis von 40 mg um 34% ($AUC_{0-\infty}$) bzw. 22% (C_{max}). Starke P-gp-Induktoren (wie unter anderem Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Johanniskraut) können die Afatinib-Plasmaspiegel verringern.

Einfluss von Afatinib auf P-gp-Substrate

In-vitro-Daten zufolge ist Afatinib ein mäßiger Inhibitor von P-gp. Basierend auf den klinischen Daten gilt es jedoch als unwahrscheinlich, dass die Behandlung mit Afatinib die Plasmakonzentrationen anderer P-gp-Substrate beeinflusst.

Wechselwirkungen mit dem BCRP

In-vitro-Studien zufolge ist Afatinib ein Substrat und Inhibitor des BCRP-Transporters. Afatinib kann die Bioverfügbarkeit oral verabreichter BCRP-Substrate (insbesondere Rosuvastatin und Sulfasalazin) erhöhen.

Einfluss von Nahrung auf Afatinib

Die gleichzeitige Einnahme einer fettreichen Mahlzeit mit Afatinib hatte eine signifikante Reduktion der Afatinib-Exposition um 50% (C_{max}) bzw. 39% ($AUC_{0-\infty}$) zur Folge. Afatinib soll nicht gleichzeitig mit Nahrung eingenommen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Aus Vorsichtsgründen sind gebärfähige Frauen anzuweisen, während einer Behandlung mit Afatinib eine Schwangerschaft zu vermeiden. Während und bis zu einem Monat nach der letzten Dosis muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft

Aufgrund ihres Wirkmechanismus haben alle Arzneimittel, die an EGFR binden, das Potenzial, gesundheitliche Schäden beim ungeborenen Kind zu verursachen. Tierexperimentelle Studien mit Afatinib ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Tierexperimentelle Studien ergaben außerdem bis in einen maternal letalen Dosisbereich keine Hinweise auf eine Teratogenität. Unerwünschte Wirkungen traten nur im toxischen Dosisbereich auf. Die bei Tieren jeweils erreichte systemische Exposition erreichte jedoch maximal die humantherapeutische Wirkstoffkonzentration. Die für eine vollständige Elimination von Afatinib benötigte Zeit ist nicht bekannt. Es liegen keine bzw. begrenzte Daten für die Verwendung von Afatinib bei Schwangeren vor. Das Risiko für den Menschen ist daher nicht bekannt. Patientinnen, die Afatinib während der Schwangerschaft anwenden oder während oder nach einer Behandlung mit Afatinib schwanger werden, müssen über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen tierexperimentellen Daten zeigten, dass Afatinib in die Milch übergeht. Auf der Grundlage dieser Daten ist es wahrscheinlich, dass Afatinib beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Während einer Behandlung mit Afatinib ist daher vom Stillen abzuraten.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien beim Menschen zu Afatinib durchgeführt. Die zur Verfügung stehenden präklinischen toxikologischen Daten zeigten unter höheren Dosen eine Wirkung auf Reproduktionsorgane. Daher lässt sich nicht ausschließen, dass Afatinib beim Menschen eine unerwünschte Wirkung auf die Fertilität hat.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Afatinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Afatinib wurde bei einigen Patienten über okuläre Nebenwirkungen (Konjunktivitis, Trockenes Auge, Keratitis) berichtet, welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Art der Nebenwirkungen war grundsätzlich mit dem EGFR-hemmenden Wirkmechanismus von Afatinib assoziiert. Eine Zusammenfassung aller Nebenwirkungen ist in Tabelle 3-Y angegeben. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö und unerwünschte Ereignisse im Bereich der Haut sowie Stomatitis und Paronychie (siehe Tabelle 3-Z). ILD-ähnliche Nebenwirkungen traten bei 0,7% der mit Afatinib behandelten Patienten auf. Insgesamt wurde durch eine Dosisreduktion die Inzidenz häufiger Nebenwirkungen vermindert.

Bei den mit Afatinib 40 mg einmal täglich behandelten Patienten war eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen bei 57% der Patienten zu verzeichnen. 1,3% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Diarrhö und 0% der Patienten aufgrund von Hautausschlag (Rash)/Akne ab.

Es wurde über bullöse, blasenbildende und exfoliative Hauterkrankungen berichtet, darunter seltene Verdachtsfälle von Stevens-Johnson-Syndrom. Jedoch gab es in diesen Fällen mögliche alternative Krankheitsursachen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-Y bietet einen Überblick über die kumulative Häufigkeit von Nebenwirkungen in allen Studien zu Afatinib-Tagesdosen von 40 mg (N=497) und 50 mg (N=1.638) als Monotherapie beim NSCLC.

Die folgenden Begriffe werden verwendet, um die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit anzugeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-Y: Nebenwirkungen nach Häufigkeitsgruppe

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Paronychie ¹	Zystitis	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Dehydratation Hypokaliämie	
Erkrankungen des Nervensystems		Geschmacksstörung	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis Trockenes Auge	Keratitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Epistaxis	Rhinorrhoe	ILD
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Stomatitis ²	Dyspepsie Cheilitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		erhöhte ALT-Werte erhöhte AST-Werte	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ³ Akneiforme Dermatitis Dermatitis ⁴ Pruritus ⁵ Trockene Haut ⁶	Palmar-plantares Erythrodyssästhesie- Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Eingeschränkte Nierenfunktion/ Niereninsuffizienz	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber	
Untersuchungen		Gewichtsverlust	

¹ Umfasst Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion² Umfasst Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Schleimhautentzündung, Ulzerationen im Mund, Erosion der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration³ Umfasst die Gruppe der bevorzugten Begriffe zu Ausschlag⁴ Umfasst Akne, pustulöse Akne, akneiforme Dermatitis⁵ Umfasst Pruritus, generalisierter Pruritus⁶ Umfasst trockene Haut, rissige Haut

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tabelle 3-Z bietet einen Überblick über sehr häufige Nebenwirkungen bei mit Afatinib behandelten Patienten, die in der LUX-Lung 3 Studie bei mindestens 10% der Patienten zu verzeichnen waren, nach NCI-CTC-Grad (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria).

Tabelle 3-Z: Sehr häufige Nebenwirkungen in der LUX-Lung-3 Studie

NCI-CTC-Grad	Afatinib (40 mg/Tag) N=229			Cisplatin+Pemetrexed N=111		
	Alle Grade	3	4	Alle Grade	3	4
MedDRA bevorzugter Begriff	%	%	%	%	%	%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Paronychie ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Appetit vermindert	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitis ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Cheilitis	12,2	0	0	0,9	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Ausschlag ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneiforme Dermatitis ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Trockene Haut ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Pruritus ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
Untersuchungen						
Gewichtsverlust	10,5	0	0	9,0	0	0

¹ Umfasst Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion

² Umfasst Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Schleimhautentzündung, Ulzerationen im Mund, Erosion der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration

³ Umfasst die Gruppe der MedDRA bevorzugten Begriffe zu Ausschlag

⁴ Umfasst Akne, pustulöse Akne, akneiforme Dermatitis

⁵ Umfasst trockene Haut, rissige Haut

⁶ Umfasst Pruritus, generalisierter Pruritus

Abweichungen der Leberfunktionstests

Bei mit 40 mg Afatinib behandelten Patienten wurden Leberenzymveränderungen beobachtet (wie zum Beispiel ein ALT- und AST-Anstieg), wobei diese meist vorübergehend waren und

nicht zu einem Behandlungsabbruch führten. ALT-Anstiege Grad 2 (>2,5- bis 5,0-fache der Obergrenze des Normalbereichs) waren bei <8% der mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten, Grad 3-Anstiege (>5,0- bis 20,0-fache der Obergrenze des Normalbereichs) bei <4% der mit Afatinib behandelten Patienten zu verzeichnen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Symptome

Die höchsten Afatinib-Dosen, die in klinischen Studien der Phase I bei einer begrenzten Patientenzahl untersucht wurden, waren 160 mg einmal täglich für drei Tage und 100 mg einmal täglich für zwei Wochen. Unter diesen Dosen wurden vorwiegend dermatologische (Hautausschlag (Rash)/Akne) und gastrointestinale Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhö) beobachtet. Bei zwei gesunden Jugendlichen waren Überdosierungen infolge der Einnahme von jeweils 360 mg Afatinib (als Teil einer kombinierten Arzneimittelaufnahme) mit den UE Übelkeit, Erbrechen, Asthenie, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Abdominalschmerz und Anstieg der Amylase (<1,5-fache der Obergrenze des Normalbereichs) verbunden. Beide Patienten erholten sich von diesen UE.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Afatinib-Überdosierung. Bei Verdacht auf eine Überdosierung muss Afatinib abgesetzt und eine Supportivtherapie eingeleitet werden.

Sofern indiziert, kann noch nicht resorbiertes Afatinib durch Induktion von Erbrechen und Magenspülung eliminiert werden.

Weitere Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit Transportsystemen der Arzneimittelaufnahme

In-vitro-Daten zufolge sind auf einer Hemmung der organischen Anionentransporter (OAT) bzw. organische Anionentransporter-Polypeptide (OATP) OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3 sowie der organischen Kationentransporter (OCT) OCT1, OCT2 oder OCT3 beruhende Arzneimittelwechselwirkungen mit Afatinib unwahrscheinlich.

Wechselwirkungen mit Cytochrom-P450 (CYP)-Enzymen

Beim Menschen wurde beobachtet, dass enzymatische Reaktionen beim Afatinib-Metabolismus eine zu vernachlässigende Rolle spielen. Etwa 2% einer Afatinib-Dosis wurden durch FMO3 (Flavin Containing Monooxygenase 3) metabolisiert, und die CYP3A4-abhängige N-Demethylierung lag unterhalb der quantifizierbaren Nachweisgrenze. Afatinib hat weder einen hemmenden noch einen induzierenden Einfluss auf CYP-Enzyme.

Wechselwirkungen zwischen diesem Arzneimittel und anderen Arzneimitteln, welche CYP-Enzyme beeinflussen oder von diesen metabolisiert werden, sind daher unwahrscheinlich.

Einfluss einer Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) auf Afatinib

In-vitro-Daten zufolge sind auf einer UGT1A1-Hemmung beruhende Arzneimittelwechselwirkungen mit Afatinib unwahrscheinlich.

Weitere ausführliche Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a).

Die Gebrauchsinformation enthält keine Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die Fachinformation hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan (RMP) ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen und sieht folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vor (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; European Medicines Agency, 2013):

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Afatinib sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor (routinemäßige Pharmakovigilanz-

Aktivitäten) sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b).

Eine Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung der wichtigsten identifizierten Risiken liefert Tabelle 3-AA.

Tabelle 3-AA: Zusammenfassung der Maßnahmen der Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken:		
Diarrhö (inklusive Dehydratation und Nierenfunktionsstörung nach Diarrhö)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).	Keine
Schwere Hautreaktionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).	Keine
ILD	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).	Keine
Keratitis	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8).	Keine
Leberfunktionsstörung	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4).	Keine
Wichtige potenzielle Risiken:		
LVEF/Herzinsuffizienz	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.4).	Keine
Pankreatitis	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	Keine
Entwicklungstoxizität	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.6).	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
gastrointestinale Perforation	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	Keine
Hypersensitivitätsreaktionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.3).	Keine
Wichtige fehlende Informationen:		
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2).	Keine
Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2 und 5.2).	Keine
Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörungen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2 und 5.2).	Keine
Patienten mit Herzerkrankungen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4).	Keine
Mit Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit EGFR-mutationspositivem NSCLC (zusätzliche Charakterisierung)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Keine
SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)		

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; European Medicines Agency, 2013)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen liegen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten vor.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, dem RMP sowie dem Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel) Assessment Report der European Medicines Agency (europäischen Arzneimittelbehörde) zu Afatinib (Giotrif[®]) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; European Medicines Agency, 2013).

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. Fachinformation Giotrif[®] 20 mg/30 mg/40 mg/50 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: 24.09.2013.
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Risk Management Plan (Version 2.0). Document Number: U12-1933-06 (Data on file) 05.08.2013.
- [3] European Medicines Agency. 2013. CHMP assessment report/EPAR: Giotrif (Procedure No. EMEA/H/C/002280). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf [Aufgerufen am 11.11.2013].
- [4] National Cancer Institute. Publikationsdatum: 09.08.2006. Common terminology criteria for adverse events, Version 3.0 (CTCAE). Verfügbar: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf [Aufgerufen am 09.09.2013].