

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afatinib (Giotrif[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3A

*Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-
kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit
Plattenepithelhistologie, das unter oder nach
platinbasierter Chemotherapie fortschreitet*

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

Stand: 28.04.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
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.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	65
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	66
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	74
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	74
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	79
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	85
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	91
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	94
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	100
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	104
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	115
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	116
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	116
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	118
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	119
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	65
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	83
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	88
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).....	90
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	91

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 3-A: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage)	25
Tabelle 3-B: Stadieneinteilung (UICC 7. Auflage).....	27
Tabelle 3-C Häufigkeiten molekularer Veränderungen der ErbB-Rezeptoren beim Plattenepithelkarzinom der Lunge	36
Tabelle 3-D: Inhibitorische Aktivität der TKI gegenüber den ErbB-Rezeptoren <i>in vitro</i>	37
Tabelle 3-E: Inhibition des Zellwachstums <i>in vitro</i> (NSCLC-Zelllinien).....	37
Tabelle 3-F: Anzahl Neuerkrankungen und rohe Erkrankungsraten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland	41
Tabelle 3-G: Prognostizierte Anzahl Neuerkrankungen und Neuerkrankungsraten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland, 2016.....	41
Tabelle 3-H: Anzahl Sterbefälle und rohe Sterberaten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland.....	42
Tabelle 3-I: Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland von 2016-2021 – Minimum und Maximum.....	45
Tabelle 3-J: Alle Patienten mit Lungenkarzinom, die in 2016 schätzungsweise behandelt werden	50
Tabelle 3-K: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom	51
Tabelle 3-L: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom – Mittelwert aus den angegebenen Quellen	51
Tabelle 3-M: Anteil der Patienten mit Stadium IIIB/IV bei Patienten mit NSCLC	53
Tabelle 3-N: Anteil der Patienten mit Stadium IIIB/IV des NSCLC in Deutschland - Mittelwert aus den angegebenen Quellen	53
Tabelle 3-O: Anteil der NSCLC- Patienten im Stadium IIIB/IV mit Plattenepithelhistologie	55
Tabelle 3-P: Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinom an NSCLC-im Stadium IIIB/IV- Mittelwert aus den angegebenen Quellen.	56
Tabelle 3-Q: Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/IV) mit Plattenepithelkarzinom in der Erstlinie	57
Tabelle 3-R: Anteil der NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der Erstlinie – Mittelwert aus den angegebenen Quellen	57
Tabelle 3-S: Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/IV) mit Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinie	58
Tabelle 3-T: Anteil der NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinie – Mittelwert aus den angegebene Quellen	59
Tabelle 3-U: Anteil der Patienten mit vorheriger palliativer Erstlinienchemotherapie an Plattenepithelkarzinom-Patienten in der Zweitlinie	60

Tabelle 3-V: Anteil der Patienten mit vorheriger Erstlinienchemotherapie an Plattenepithelkarzinom-Patienten in der Zweitlinie	60
Tabelle 3-W: Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/ IV) mit Plattenepithelkarzinom, Zweitlinientherapie mit Chemotherapie-Vorbehandlung nach ECOG-PS	61
Tabelle 3-X: Anteil der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS geschätzt für Deutschland - Mittelwert aus den angegebenen Quellen	62
Tabelle 3-Y: Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung	62
Tabelle 3-Z: Herleitung der Zielpopulation anhand der Prävalenzen und der errechneten Subpopulationen für das Jahr 2016	63
Tabelle 3-AA: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	64
Tabelle 3-BB: Suchkriterien zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapien in der Lauer-Fischer Taxe	97
Tabelle 3-CC: Suchkriterien zu den Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in der Lauer-Fischer Taxe	98
Tabelle 3-DD: Pauschalen der regionalen Onkologie-Vereinbarungen für i. v. Therapien (GOP 86516) je KV-Gebiet.....	99
Tabelle 3-EE: Dosisanpassung bei Nebenwirkungen	105
Tabelle 3-FF: Nebenwirkungen nach Häufigkeitsgruppe	112
Tabelle 3-GG: Sehr häufige Nebenwirkungen in der LUX-Lung 8 Studie*	113
Tabelle 3-HH: Zusammenfassung der Maßnahmen der Risikominimierung	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Meta-Analyse zum Gesamtüberleben unter Behandlung mit Erlotinib im Vergleich zur Chemotherapie.....	15
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	48
Abbildung 3-3: Rangfolge von patientenrelevanten Entscheidungskriterien bei der Wahl einer Lungenkrebs-Therapie	95

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BI	Boehringer Ingelheim
BSC	Best Supportive Care
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNS	Desoxyribonukleinsäure
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
EPAR	European Public Assessment Report
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
H1975	Humane Lungen-Adenokarzinom-Zelllinie
HCC827	Humane Lungen-Adenokarzinom-Zelllinie
HR	Hazard Ratio
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer

ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KKR	Klinisches Krebsregister
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
NCI-H358	Humane broncheoalveolare NSCLC-Zelllinie
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCT	Palliativ-Care-Team
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
ROS1	Proto-oncogene 1 Receptor Tyrosine Kinase
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SAPV	Spezielle Ambulante Palliative Versorgung
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
TRM	Tumorregister München

UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung
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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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

Am 29.07.2015 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Afatinib (Giotrif[®]) für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer [NSCLC]), das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (Beratungsanforderung 2015-B-076), statt.

Seitens des G-BA wurde Docetaxel oder Best Supportive Care (BSC) (für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.

Aus Sicht von Boehringer Ingelheim (BI) sollte gemäß den Kriterien der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA neben Docetaxel und BSC auch das im neuen Anwendungsgebiet von

Afatinib zugelassene Erlotinib (Tarceva[®]) als ZVT berücksichtigt werden. Die Basis für diese Position ist die vorliegende Evidenz aus klinischen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen sowie entsprechenden klinischen Leitlinienempfehlungen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Afatinib gegenüber Erlotinib zieht BI die direkt vergleichende Phase-III-Zulassungsstudie LUX-Lung 8 heran.

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.

Aus Sicht von BI sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Erlotinib und Docetaxel als ZVT zu berücksichtigen. Für Patienten mit einer Kontraindikation gegen diese systemischen Therapieoptionen stellt BSC eine mögliche Therapiealternative dar.

Hierfür zieht BI die Kriterien aus Kapitel 5 § 6 der Verfo des G-BA heran und betrachtet dabei die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Evidenz aus klinischen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen sowie entsprechenden klinischen Leitlinienempfehlungen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015a).

Erlotinib und Docetaxel sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Therapie von vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie zugelassen und empfohlen (Goeckenjan et al., 2010; de Marinis et al., 2011; Azzoli et al., 2012; Alberta Health Services, 2013; Accord Healthcare Limited, 2014; Reck et al., 2014; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015a; Griesinger et al., 2016; Roche Registration Limited, 2016).

Die Zulassung für Docetaxel beruht auf den Studien TAX 317 (Shepherd et al., 2000) und TAX 320 (Fossella et al., 2000). Es ist hervorzuheben, dass in diesen Studien für Patienten mit Plattenepithelkarzinom keine Analyse bezüglich der Wirksamkeit publiziert worden ist. Die Zulassung von Erlotinib zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat, beruht auf der BR.21-Studie (Shepherd et al., 2005). In dieser Studie konnte für NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Erlotinib im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (Leon und Lee, 2012) und damit die Wirksamkeit nachgewiesen werden. Für die Behandlung mit Erlotinib konnte weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit gegenüber Docetaxel in der Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Lunge gezeigt werden (Ciuleanu et al., 2012; Garassino et al., 2013).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass basierend auf aller klinischen Evidenz für Docetaxel keine überlegene Wirksamkeit gegenüber dem EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor

[epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor])-TKI (Tyrosinkinase-Inhibitor) Erlotinib zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms gezeigt werden konnte.

Der G-BA legte am 29.07.2015 im Beratungsgespräch zu Afatinib (Giotrif[®]) für die Anwendung bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, folgende Alternativen hinsichtlich der ZVT fest (Beratungsanforderung 2015-B-076) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b):

- **Docetaxel**
- **BSC**¹ für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist².

Aus Sicht von BI ist gemäß den Kriterien aus Kapitel 5 § 6 der VerFO des G-BA neben Docetaxel und BSC auch das im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib zugelassene Erlotinib (Tarceva[®]) als ZVT zu berücksichtigen.

Des Weiteren steht mit Nivolumab eine im Anwendungsgebiet zugelassene (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016), durch Leitlinien empfohlene (Ettinger et al., 2016; Griesinger et al., 2016) sowie vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016) Therapieoption zur Verfügung, die zukünftig bei der Bestimmung der ZVT gemäß den Kriterien aus Kapitel 5 § 6 der VerFO des G-BA berücksichtigt werden muss.

Eine detaillierte Begründung hierzu findet sich im folgenden Abschnitt 3.1.2.

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).

Nach Auffassung von BI sind Erlotinib und Docetaxel als ZVT im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib zu berücksichtigen. Für Patienten mit einer Kontraindikation gegen diese systemischen Therapieoptionen stellt BSC eine mögliche Therapiealternative dar.

¹ Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

² Der G-BA sieht BSC für solche Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie an, bei denen Docetaxel kontraindiziert ist. Dabei handele es sich insbesondere um Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zu Afatinib für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, hat am 29.07.2015 stattgefunden (Vorgangsnummer 2015-B-076).

In diesem Gespräch legte der G-BA Docetaxel als ZVT fest. Zusätzlich wurde für Patienten, bei denen eine Therapie mit Docetaxel nicht geeignet ist, als ZVT eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (BSC) bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b).

Erlotinib und Docetaxel als Vergleichstherapien

Basierend auf aller wissenschaftlichen und klinischen Evidenz, ist aus Sicht von BI neben Docetaxel und BSC auch die im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib zugelassene Therapieoption Erlotinib als ZVT zu berücksichtigen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c; Roche Registration Limited, 2016).

Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse

Endpunktstudien und Meta-Analysen

Basierend auf einer großen zweiarmligen, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurde Erlotinib im Jahr 2005 in Europa zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat, zugelassen (Roche Registration Limited, 2016).

Basis für diese initiale Zulassung waren die Daten dieser Studie (BR.21), die ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben (Overall Survival [OS]) unter Erlotinib gegenüber Placebo (medianes OS: 6,7 Monate versus 4,7 Monate, $p < 0,001$, Hazard Ratio [HR] 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,70 [0,61; 1,23]) bei Patienten mit unselektioniertem NSCLC, unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus, zeigten (Shepherd et al., 2005). Für Patienten mit NSCLC mit Plattenepithelkarzinom gibt es zudem – basierend auf verfügbaren wissenschaftlichen Daten der BR.21-Studie – keinen Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen dem immunhistochemischen EGFR-Status und dem therapeutischen Ansprechen auf die Erlotinib-Behandlung (Clark et al., 2006a; Clark et al., 2006b). In der Patientenpopulation mit Plattenepithelkarzinom war ein signifikanter Überlebensvorteil unter Erlotinib gegenüber Placebo nachweisbar (medianes OS: 5,6 Monate versus 3,6 Monate, HR [95%-KI]: 0,60 [0,44; 0,82]) (Leon und Lee, 2012).

Die Wirksamkeit von Docetaxel (75 mg/m^2) in der Zweitlinie wurde in zwei kleineren Studien TAX 317 und TAX 320 untersucht, in die Patienten mit NSCLC unabhängig von der Histologie eingeschlossen wurden (Shepherd et al., 2000; Fossella, 2002). In der TAX 317-Studie (Docetaxel versus BSC [Shepherd et al., 2000]) konnte eine signifikante Verlängerung der medianen OS um 2,9 Monate (von 4,6 Monaten auf 7,5 Monate) gezeigt werden. Die mediane Zeit bis zur Progression war um ca. einen Monat verlängert (10,6 Wochen versus 6,7 Wochen). In der TAX 320-Studie wurde Docetaxel versus Vinorelbin oder Ifosfamid

getestet. Die mediane Zeit bis zur Progression war für Docetaxel (75 mg/m^2) mit 8,5 Wochen versus 7,9 Wochen im Kontrollarm (Vinorelbin oder Ifosfamid) nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,093$). Es konnte kein signifikanter Unterschied im medianen OS gezeigt werden. Es zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede im 1-Jahres-Überleben, welches im Docetaxel-Arm mit 32% im Vergleich zum Kontrollarm (19%) signifikant höher war ($p=0,025$) (Fossella et al., 2000).

Die Zulassung und Leitlinienempfehlung für Docetaxel beruht auf diesen Studien. Allerdings sind für diese Studien in Bezug auf Patienten mit Plattenepithelkarzinom keine Subgruppenanalysen bezüglich der Wirksamkeit publiziert.

Seit der Zulassung von Erlotinib gab es keine Studie, die konfirmatorisch einen möglichen Überlebensvorteil von Docetaxel gegenüber Erlotinib in diesem Anwendungsgebiet untersucht hat.

Für die Behandlung mit Docetaxel konnte keine Überlegenheit gegenüber Erlotinib in der Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Lunge gezeigt werden. Die TITAN Studie (Ciuleanu et al., 2012), die als erste Phase-III-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Erlotinib im Vergleich zur Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed bei unselektionierten Patienten mit NSCLC in der Zweitlinie untersuchte, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Erlotinib und den Chemotherapien. Das mediane OS unter der Behandlung mit Erlotinib betrug 5,3 Monate [95%-KI: 4,0; 6,0] versus 5,5 Monate [95%-KI: 4,4; 7,1] unter der Behandlung mit Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,96 [0,78; 1,19]). Für die Subgruppe der Patienten mit Plattenepithelhistologie konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,86 [0,61; 1,23]).

Auch die TAILOR Studie zeigte für Erlotinib im Vergleich zu Docetaxel eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich OS und progressionsfreiem Überleben (Progression Free Survival [PFS]) in der Zweitlinientherapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom (Garassino et al., 2013). In dieser Subgruppe wurde für das OS eine HR [95%-KI] von 0,90 [0,49; 1,65] und somit keine statistisch signifikante Überlegenheit von Docetaxel versus Erlotinib erreicht.

Die DELTA Studie (Kawaguchi et al., 2014), welche die Wirksamkeit von Erlotinib versus Docetaxel in der Zweit- und Drittlinie des unselektionierten NSCLC untersuchte, konnte in der Gesamtpopulation ebenfalls keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen zeigen. Das mediane OS betrug 14,8 Monate [95%-KI] [9,0; 19,4] unter Erlotinib und 12,2 Monate [95%-KI] [9,0; 19,4] unter Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,91 [0,68; 1,22]; $p=0,53$). Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom sind bezüglich des OS keine Subgruppenanalysen berichtet.

Die Beobachtung, dass es keinen therapeutischen Unterschied zwischen Docetaxel und Erlotinib in der Therapie des Plattenepithelkarzinoms gibt, wird des Weiteren untermauert durch die Ergebnisse von Meta-Analysen, die hinsichtlich des OS keinen signifikanten

Unterschied von Erlotinib im Vergleich zur Chemotherapie aufzeigen (Lee et al., 2014; Zhao et al., 2014).

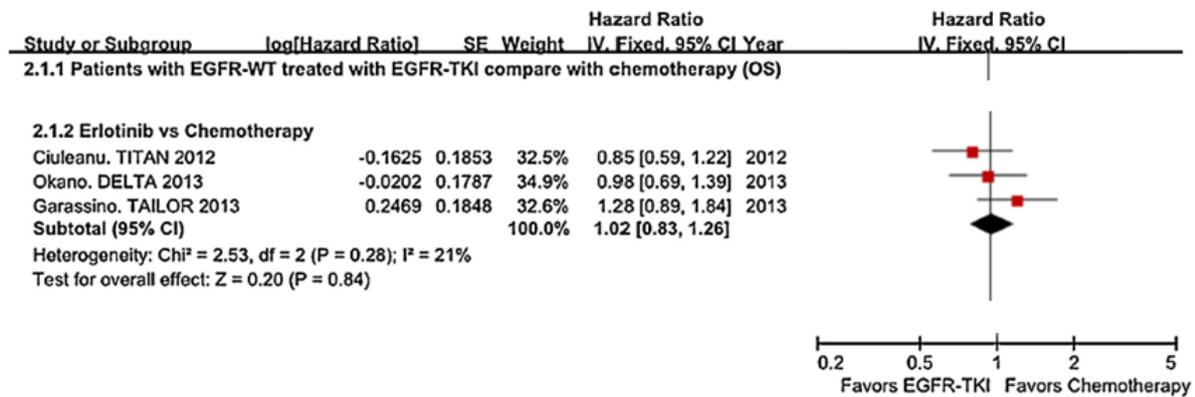


Abbildung 3-1: Meta-Analyse zum Gesamtüberleben unter Behandlung mit Erlotinib im Vergleich zur Chemotherapie

Modifiziert nach: (Zhao et al., 2014)

Somit konnte in klinischen Studien für Patienten mit nicht-kleinzelligem Plattenepithelkarzinom nach Chemotherapie kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der beiden Therapieoptionen gezeigt werden, bei häufigeren behandlungsassoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Gruppe der Chemotherapie Docetaxel (Ciuleanu et al., 2012; Garassino et al., 2013).

Stellenwert in den Leitlinien

Entsprechend enthalten die Leitlinien (Goekenjan et al., 2010; de Marinis et al., 2011; Azzoli et al., 2012; Reck et al., 2014; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014) Empfehlungen für Erlotinib und Docetaxel zur Therapie von Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, unabhängig vom EGFR-Status und der Tumorhistologie. Diejenigen Leitlinien, die nach Tumorhistologie differenzieren (Alberta Health Services, 2013; Griesinger et al., 2016), empfehlen ebenso Erlotinib und Docetaxel zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms nach Erstlinienchemotherapie.

Fazit

Erlotinib ist eine wirksame und zugelassene Therapieoption für Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. Für die Behandlung von Patienten mit Docetaxel konnte keine Überlegenheit gegenüber Erlotinib im vorliegenden Anwendungsgebiet gezeigt werden. Bei unzureichender Evidenz für die Beurteilung eines Vorteils hinsichtlich der Wirksamkeit von Docetaxel gegenüber Erlotinib sind für die Wahl der möglichen ZVT insbesondere die Neutropenie und in der Folge Sepsis sowie die intravenöse Applikation als mögliche limitierende Faktoren für den Einsatz von Docetaxel zu beachten.

Zusammenfassend ist nach Auffassung von BI unter Berücksichtigung der Kriterien aus Kapitel 5 § 6 der VerfO des G-BA auf Basis der vorliegenden Evidenz aus klinischen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen sowie entsprechenden klinischen Leitlinienempfehlungen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015a) neben Docetaxel und BSC auch das im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib zugelassene Erlotinib als ZVT zu berücksichtigen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015b).

Des Weiteren steht mit Nivolumab eine im Anwendungsgebiet zugelassene (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016), durch Leitlinien empfohlene (Ettinger et al., 2016; Griesinger et al., 2016) sowie vom G-BA mit einem beträchtlichen Zusatznutzen bewertete (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016) Therapieoption zur Verfügung, die zukünftig bei der Bestimmung der ZVT gemäß den Kriterien aus Kapitel 5 § 6 der VerfO des G-BA berücksichtigt werden muss.

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 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.

Für den Abschnitt 3.1.2 wurden sowohl der Beratungsantrag von BI (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015a) und die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015b) als auch die systematische Evidenzrecherche des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015c) und deren Kommentierung durch BI (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015b) herangezogen.

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. 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.

Zusätzlich wurde für Abschnitt 3.1.2 bei Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) nach Evidenz aus klinischen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen gesucht, die auf die geeigneten ZVT im Anwendungsgebiet von Afatinib Rückschlüsse ziehen lassen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Accord Healthcare Limited. 2014. Fachinformation Docetaxel Accord® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2014 (Data on File)
- [2] Alberta Health Services. 2013. Non-small cell lung cancer stage IV. Verfügbar: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf> [Aufgerufen am 06.10.2015].
- [3] Azzoli, C. G., Temin, S. & Giaccone, G. 2012. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract*, 8 (1), 63-6.
- [4] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015a. Beratungsanforderung 2015-B-076. Afatinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen NSCLC. (Data on file) 29.05.2015 (Data on file) 27.08.2013.
- [5] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015b. Anmerkungen zur Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV zur Beratungsanforderung 2015-B-076. (Data on file)
- [6] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2016. Fachinformation Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: April 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 21.04.2016].
- [7] Ciuleanu, T., Stelmakh, L., Cicens, S., et al. 2012. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 13 (3), 300-8.
- [8] Clark, G. M., Zborowski, D. M., Culbertson, J. L., et al. 2006a. Clinical utility of epidermal growth factor receptor expression for selecting patients with advanced non-small cell lung cancer for treatment with erlotinib. *J Thorac Oncol*, 1 (8), 837-46.
- [9] Clark, G. M., Zborowski, D. M., Santabarbara, P., et al. 2006b. Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small-cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *Clin Lung Cancer*, 7 (6), 389-94.
- [10] de Marinis, F., Rossi, A., Di Maio, M., et al. 2011. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer*, 73 (1), 1-10.

- [11] Ettinger, D. S., Wood, D. E., Akerley, W., et al. 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016 Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [12] Fossella, F. V., DeVore, R., Kerr, R. N., et al. 2000. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol*, 18 (12), 2354-62.
- [13] Fossella, F. V. 2002. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 3 (Suppl 2), S23-8.
- [14] Garassino, M. C., Martelli, O., Broggin, M., et al. 2013. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 14 (10), 981-8.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015a. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V, Vorgang: 2015-B-063 Nivolumab.
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015b. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-076. Afatinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen NSCLC (Data on file) 12.08.2015
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015c. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Beratungsanforderung 2015-B-076. Afatinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen NSCLC (Data on file)
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184.pdf [Aufgerufen am 02.03.2016].
- [19] Goekenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 (Suppl 2), e1-164.
- [20] Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., et al. 2016. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: Februar 2016. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2016].
- [21] Kawaguchi, T., Ando, M., Asami, K., et al. 2014. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol*, 32 (18), 1902-8.
- [22] Lee, J. K., Hahn, S., Kim, D. W., et al. 2014. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA*, 311 (14), 1430-7.
- [23] Leon, L. & Lee, G. 2012. Comparative efficacy and safety of erlotinib in non-small cell lung cancer of squamous cell and adenocarcinoma histology in the Phase 3 NCIC

- CTG BR.21 and SATURN (BO18192) Trials. 37th European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 8.-12.11.2014 Vienna, Austria. Abst 1277p.
- [24] Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., et al. 2014. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25 (Suppl 3), iii27-iii39.
- [25] Roche Registration Limited. 2016. Fachinformation Tarceva® 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: Januar 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 07.03.2016].
- [26] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2014. Management of lung cancer. A national clinical guideline. Stand: Februar 2014. Verfügbar: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> [Aufgerufen am 06.10.2015].
- [27] Shepherd, F. A., Dancey, J., Ramlau, R., et al. 2000. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 18 (10), 2095-103.
- [28] 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.
- [29] Zhao, N., Zhang, X. C., Yan, H. H., et al. 2014. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer*, 85 (1), 66-73.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.1

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebsform und stellt in Deutschland die vierthäufigste Krebserkrankung dar.

Bei etwa 80% der Lungenkrebsfälle handelt es sich um NSCLC. Beim NSCLC differenziert man weiter in folgende histopathologische Subtypen: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und sonstige/andere Karzinome. Die Unterscheidung in die diversen Subtypen ist von großer Bedeutung, da sie sich in ihrer Biologie und dementsprechend bezüglich der Therapieansätze grundsätzlich unterscheiden. Für die Prognose wie auch die Therapie des NSCLC sind u. a. das Erkrankungsstadium und der Allgemeinzustand des Patienten entscheidend. Die meisten Patienten werden in einem fortgeschrittenen und/oder bereits metastasierten Stadium diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnose leiden ca. 90% der Lungenkarzinompatienten an tumorbedingten Symptomen, wie Husten, Dyspnoe (Atemnot), Brustschmerzen und Bluthusten, ca. 50% weisen dann bereits Fernmetastasen auf.

Die Zielpopulation von Afatinib umfasst Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet.

Gemäß Leitlinien-Empfehlung sollen Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach palliativer Erstlinienchemotherapie eine Folgetherapie bis zum Progress oder bis zum Auftreten von Toxizitäten erhalten. Erlotinib und Docetaxel werden als zugelassene Therapieoptionen empfohlen. Diejenigen Leitlinien, die ihre Empfehlungen zusätzlich nach Tumorhistologie spezifizieren, empfehlen ebenfalls Erlotinib und Docetaxel zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms nach Erstlinienchemotherapie.

Die Wirkstoffe Nivolumab und Ramucirumab wurden erst kürzlich in Europa im relevanten Anwendungsgebiet zugelassen. Diese finden sich z. T. bereits in ersten Leitlinienempfehlungen wieder.

Lungenkrebs: Häufigkeit, Krankheitsverlauf und -symptome

Weltweit ist Lungenkrebs die häufigste Krebsform. Mit einem Anteil von 10,3% aller neuen Krebserkrankungen ist Lungenkrebs in Deutschland die vierthäufigste Krebserkrankung (International Agency for Research in Cancer, 2015). In Deutschland wurde im Jahr 2012 bei 34.490 Männern und bei 18.031 Frauen Lungenkrebs diagnostiziert, 29.713 Männer und 14.752 Frauen verstarben daran. Die Erkrankungshäufigkeit ist abhängig vom Geschlecht. Der Anteil von Lungenkrebs an allen neudiagnostizierten Krebserkrankungen beträgt bei Männern 13,7% und bei Frauen 7,9% (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015). Bei Männern sind 25% aller Krebstodesfälle auf Lungenkrebs zurückzuführen, bei Frauen 15%. Lungenkrebs stellt somit die häufigste Krebstodesursache bei Männern dar (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015). Das mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich bei Männern und Frauen kaum und beträgt etwa 70 Jahre bei Männern und 69 Jahre bei Frauen (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015). Im Gegensatz zu Männern nimmt die Inzidenzrate bei Frauen seit Ende der 1990er-Jahre kontinuierlich zu, was im Wesentlichen mit den veränderten Rauchgewohnheiten in Zusammenhang gebracht wird (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015).

In Deutschland liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate³ von Männern bei 16,0% und die von Frauen bei 21,0% (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015). Dabei wird für Patienten mit NSCLC aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2013 im Stadium III (Union for International Cancer Control [UICC] 6. Auflage) eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von 10,2% und für Patienten im Stadium IV (UICC 6. Auflage) von 3,2% (Tumorregister München, 2015c) berichtet. Nach einem Jahr sind bereits mehr als 50% dieser NSCLC-Patienten verstorben (Tumorregister München, 2015c). Die 5-Jahres-Überlebensraten von NSCLC-Patienten, die nach der 7. UICC Auflage dem Stadium IIIB oder IV zugeordnet werden, liegen bei max. 13% (Goldstraw et al., 2007; Detterbeck et al., 2009). Analysen des „Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Programms“ (von 1988 bis 2003 mit einem Follow-up bis zum Jahr 2006) zeigen für NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie im Stadium IV 1- und 5-Jahres-Überlebensraten von 14,6% bzw. 1,6% (Cetin et al., 2011).

Lungenkrebs ist nur selten heilbar. Ein Früherkennungsprogramm für Lungenkrebs gibt es nicht (Griesinger et al., 2016). Die meisten Patienten werden in einem fortgeschrittenen und/oder bereits metastasierten Stadium diagnostiziert. Es gibt keine spezifische Symptomatik, welche eine frühzeitige Diagnose von Lungenkrebs ermöglicht (Thomas et al., 2000). Zum Zeitpunkt der Diagnose geben 90% der Lungenkarzinompatienten Symptome an,

³ Die relativen Überlebensraten bilden die krebsbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatienten und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet wird. (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015)

ca. 50% haben dann bereits Fernmetastasen (Thomas et al., 2000). Metastasen bilden sich bevorzugt in Knochen, Leber, Nebennieren, intraabdominellen Lymphknoten, Hirn und axillären, supraklavikulären sowie zervikalen Lymphknoten (Goeckenjan et al., 2010).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs stellen die krankheitsspezifischen Symptome eine große Belastung dar, was sich wiederum negativ auf die Funktionalität und die Lebensqualität der Tumorerkrankten auswirken kann (McCannon und Temel, 2012). 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). Bei einem weiteren Drittel der Lungenkarzinompatienten treten systemische Symptome wie z. B. Anorexie, Gewichtsverlust oder Schwächegefühl (Asthenie) auf (Goeckenjan et al., 2010). Das letzte Drittel der Patienten weist spezifische Symptome für einen definierten Metastasierungsort auf (Goeckenjan et al., 2010).

Lungenkrebs: Risikofaktoren

Krebs entsteht normalerweise über einen mehrstufigen Prozess, der sich über Jahrzehnte erstrecken kann (Hanahan und Weinberg, 2011). 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 DNS (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, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sowie Quarz- und Nickelstäube (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015).

Auch ohne Exposition gegenüber Risikofaktoren wie Rauchen oder anderen Noxen, können Lungenkarzinome auftreten (Pao et al., 2004; Jänne und Johnson, 2006).

Lungenkrebs: Klassifikation

Man unterscheidet zwei Haupttypen des Lungenkarzinoms: das kleinzellige Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer [SCLC]) und das NSCLC. Bei 80,6%-82,0% der Lungenkrebsfälle handelt es sich um NSCLC (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; Tumorregister München, 2015a; Tumorregister München, 2015b). Die Inzidenz des SCLC hat in den letzten zwei Jahrzehnten abgenommen (Reck et al., 2014). Beim NSCLC differenziert man weiter in

folgende histopathologische Subtypen: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und sonstige/andere Karzinome (Goeckenjan et al., 2010). Die Unterscheidung in die diversen Subtypen ist von großer Bedeutung, da sie sich in ihrer Biologie und dementsprechend bezüglich der Therapieansätze grundsätzlich unterscheiden (Griesinger et al., 2016).

Basierend auf aktuellen Daten aus Deutschland betrug der Anteil an Patienten mit NSCLC in dem für Afatinib relevanten Stadium IIIB/IV 50,2-65,5% (Boch et al., 2013; Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; IMS Health, 2015). Gemäß Daten zur Häufigkeitsverteilung der Subtypen des NSCLC lag bei 22,1%-35,9% der NSCLC-Patienten in dieser Population der Subtyp Plattenepithelkarzinom vor (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015; IMS Health, 2015).

NSCLC: Diagnose und Stadien der Erkrankung

Sowohl die Prognose als auch die 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 Therapieansätze verfolgt. 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 aktuelle (7.) Auflage basiert auf der von der International Association for the Study of Lung Cancer (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-A) und Stadieneinteilung (Tabelle 3-B) 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). Ab Stadium IIA findet man Lymphknotenmetastasen,

Fernmetastasen liegen erst ab Stadium IV vor. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Stadien ist in Tabelle 3-B zu finden.

Durch die Veränderung der TNM-Deskriptoren von der 6. zur 7. UICC-Auflage kam es zu einer Verschiebung der Stadien. Insgesamt wurden zehn Untergruppen heruntergestuft und sieben 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, sodass 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, subkarinalen oder mediastinalen Lymphknoten dem Stadium IIIA zugeordnet (Nair et al., 2011).

Tabelle 3-A: 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 ≤ 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 subkarinalen 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 malignem Pleura- oder Perikarderguss Tumorherde in der kontralateralen Lunge
M1b	Fernmetastasen

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

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

Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3 gleicher Lappen	N0	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T3 gleicher Lappen*	N1	M0
	T3 gleicher Lappen*	N2	M0
	T4 Ausdehnung	N0	M0
	T4 Ausdehnung	N1	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N0	M0
T4 Herd ipsilateral#	N1	M0	
Stadium IIIB	T4 Ausdehnung	N2	M0
	T4 Herd ipsilateral#	N2	M0
	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1a (maligner Pleura- oder Perikarderguss oder kontralaterale Lungenmetastase)
	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastase)

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

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

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Prognose von fortgeschrittenem NSCLC ist der Performance Status (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 Eastern Cooperative Oncology Group (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 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 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 als auch eine Prognose gestellt werden (Oken et al., 1982).

NSCLC: Palliativ-Therapie

Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Afatinib befinden sich Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie in einem Krankheitsstadium ohne Indikation zu einer kurativen Therapie. Zudem wird für das vorliegende Anwendungsgebiet vorausgesetzt, dass die Patienten eine vorangegangene platinbasierte Erstlinienchemotherapie erhalten haben.

Für Patienten im fortgeschrittenen Stadium ist eine Heilung in aller Regel nicht mehr möglich. Primäres Ziel einer Therapie in diesem Stadium ist das Erreichen einer Verbesserung oder Stabilisierung der Lebensqualität durch Linderung der Symptome oder Reduzierung nachteiliger Folgen durch eine geeignete palliative Therapie (World Health Organization, 2015).

Erstlinientherapie

Im Folgenden werden diejenigen Behandlungsoptionen der palliativen Erstlinienchemotherapie (inklusive möglicher Erhaltungstherapien) beschrieben, die für das vorliegende Anwendungsgebiet als relevante Vortherapien zu betrachten sind:

Für Patienten im Stadium IIIB/IV in gutem Allgemeinzustand wird der Einsatz einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) empfohlen (Goeckenjan et al., 2010). In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombinationschemotherapien untersucht. Dabei hat sich gezeigt, dass Cisplatin+Gemcitabin, Cisplatin+Vinorelbin, Cisplatin+Paclitaxel und Cisplatin+Docetaxel 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 Kombinationschemotherapie Cisplatin+Pemetrexed stellt bei Patienten mit einem fortgeschrittenen und/oder metastasierten, plattenepithelialen NSCLC in der Erstlinientherapie keine zugelassene Therapieoption dar (Reck et al., 2014; Ettinger et al., 2016; Griesinger et al., 2016).

Eine Alternative bei relevanter Komorbidität bietet der Einsatz von Carboplatin statt Cisplatin. Für die Erstlinientherapie wird generell eine Therapiedauer von vier bis sechs Zyklen empfohlen (Goeckenjan et al., 2010; Reck et al., 2014).

Unmittelbar anschließend an die Erstlinientherapie kann gemäß Leitlinien (Reck et al., 2014; Griesinger et al., 2016) eine Erhaltungstherapie bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder bis zum Tumorprogress durchgeführt werden.

Folgetherapie

Nahezu unausweichlich kommt es nach einer Erstlinientherapie zu einer Krankheitsprogression. Gemäß Leitlinien-Empfehlung sollen Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach palliativer Erstlinienchemotherapie eine Folgetherapie bis zum Progress oder bis zum Auftreten von Toxizitäten erhalten (Goeckenjan et al., 2010). Für Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie sind die zugelassenen Therapieoptionen mit Docetaxel (Accord Healthcare Limited, 2014; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015), Erlotinib (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015; Roche Registration Limited, 2016), Nivolumab (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016) und Ramucirumab+Docetaxel (Eli Lilly Nederland B.V., 2016a) limitiert.

Evidenz – Docetaxel

Die Wirksamkeit von Docetaxel (75 mg/m^2) in der Zweitlinie wurde in zwei kleineren Studien TAX 317 und TAX 320 untersucht, in die Patienten mit NSCLC unabhängig von der Histologie eingeschlossen wurden (Shepherd et al., 2000; Fossella, 2002).

In der TAX 317-Studie (Docetaxel versus BSC [Shepherd et al., 2000]) konnte eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2,9 Monate (von 4,6 Monaten auf 7,5 Monate) gezeigt werden ($p=0,047$). Die mediane Zeit bis zur Progression war um ca. einen Monat verlängert (von 6,7 Wochen auf 10,6 Wochen; $p<0,001$). In der TAX 320-Studie wurde Docetaxel versus Vinorelbin oder Ifosfamid getestet. Die mediane Zeit bis zur Progression war für Docetaxel (75 mg/m^2) mit 8,5 Wochen versus 7,9 Wochen im Kontrollarm (Vinorelbin oder Ifosfamid) nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,093$). Es konnte kein signifikanter Unterschied im medianen OS gezeigt werden. Es zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede im 1-Jahres-Überleben, welches im Docetaxel-Arm mit 32% im Vergleich zum Kontrollarm (19%) signifikant höher war ($p=0,025$) (Fossella et al., 2000).

Die Zulassung und Leitlinienempfehlung für Docetaxel beruht auf diesen Studien. Allerdings sind in diesen Studien für Patienten mit Plattenepithelkarzinom keine Subgruppenanalysen bezüglich der Wirksamkeit publiziert.

Evidenz - Erlotinib

Erlotinib stellt eine wirksame Therapieoption für vorbehandelte Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie dar:

Die Zulassung von Erlotinib für Patienten mit NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat, beruht auf der BR.21-Studie (Shepherd et al., 2005). In der Gesamtpopulation der Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie war Erlotinib im Placebo-Vergleich hinsichtlich der relevanten Wirksamkeitsendpunkte signifikant überlegen. Das mediane OS war unter Erlotinib im Placebo-Vergleich signifikant verlängert (von 4,7 Monaten auf 6,7 Monate (HR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; $p < 0,001$). Das mediane PFS war mit 2,2 Monaten im Erlotinib-Arm signifikant verlängert gegenüber 1,8 Monaten im Placebo-Arm (HR [95%-KI]:

0,61 [0,51; 0,74]; $p < 0,001$). Die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate [ORR]) betrug 8,9% versus 0,9% ($p < 0,001$) (Shepherd et al., 2005).

Für NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie ($n=222$) beobachtete man eine signifikante Verlängerung des medianen OS unter Erlotinib im Vergleich zu Placebo (5,6 Monate versus 3,6 Monate; HR [95%-KI]: 0,60 [0,44; 0,82]) sowie einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo im PFS (Median: 2,3 Monate versus 1,8 Monate; HR [95%-KI]: 0,48 [0,38; 0,67]) (Leon und Lee, 2012).

Erlotinib hat nach Versagen einer palliativen Erstlinienchemotherapie keine Indikationseinschränkung für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Roche Registration Limited, 2016). Für Patienten mit NSCLC mit Plattenepithelkarzinom gibt es zudem - basierend auf verfügbaren wissenschaftlichen Daten der BR.21-Studie - keinen Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen dem immunhistochemischen EGFR-Status und dem therapeutischen Ansprechen auf die Erlotinib-Behandlung (Clark et al., 2006a; Clark et al., 2006b).

Evidenz – reversible EGFR-TKI versus Docetaxel

Für die Behandlung mit Erlotinib konnte weder eine Überlegenheit noch eine Unterlegenheit zu Docetaxel in der Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Lunge gezeigt werden.

Die TITAN Studie (Ciuleanu et al., 2012), die als erste Phase-III-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit von Erlotinib im Vergleich zur Chemotherapie Docetaxel oder Pemetrexed bei unselektionierten Patienten mit NSCLC in der Zweitlinie untersuchte, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Erlotinib und den Chemotherapien. Auch für die Subgruppe der Patienten mit Plattenepithelhistologie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich PFS und OS zwischen den Therapiearmen gezeigt werden.

Auch die TAILOR Studie zeigte für Erlotinib in der Zweitlinientherapie der Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Vergleich zu Docetaxel eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich OS und PFS (Garassino et al., 2013). Die DELTA Studie (Kawaguchi et al., 2014), welche die Wirksamkeit von Erlotinib versus Docetaxel in der Zweit- und Drittlinie des unselektionierten NSCLC untersuchte, konnte in der Gesamtpopulation ebenfalls keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen zeigen.

Diese Beobachtung wird weiterhin unterstützt durch die Ergebnisse von Meta-Analysen, die hinsichtlich des OS keinen signifikanten Unterschied von Erlotinib im Vergleich zur Chemotherapie aufzeigen (Lee et al., 2014; Zhao et al., 2014).

Weitere Untersuchungen zeigten, dass – bei einem besseren Sicherheitsprofil – unter einem reversiblen EGFR-TKI wie Gefitinib ein gleiches OS wie unter der Therapie mit Docetaxel beobachtet werden konnte (Kim et al., 2008).

Bezüglich der Leitlinien werden Erlotinib und Docetaxel, unabhängig vom EGFR-Status und der Tumorhistologie, als zugelassene Therapieoptionen empfohlen (Goeckenjan et al., 2010; de Marinis et al., 2011; Azzoli et al., 2012; Reck et al., 2014; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2014). Diejenigen Leitlinien, die ihre Empfehlungen zusätzlich nach Tumorhistologie spezifizieren, empfehlen ebenfalls Erlotinib und Docetaxel zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms nach Erstlinienchemotherapie (Alberta Health Services, 2013; Griesinger et al., 2016) und teilweise auch bereits Nivolumab (Ettinger et al., 2016; Griesinger et al., 2016) und Ramucirumab+Docetaxel (Ettinger et al., 2016).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Zulassung von Docetaxel auf zwei kleinen Studien beruht und keine eindeutige klinische Evidenz vorliegt, dass Docetaxel einen therapeutischen Vorteil gegenüber EGFR-TKI zur Therapie des Plattenepithelkarzinoms hat. Bei unzureichender Evidenz für die Beurteilung eines Vorteils hinsichtlich der Wirksamkeit von Docetaxel gegenüber Erlotinib sind insbesondere die Neutropenie und in der Folge Sepsis als mögliche limitierende Faktoren für den Einsatz von Docetaxel zu beachten.

Evidenz – Kürzlich zugelassene Therapieoptionen

Die Wirkstoffe Nivolumab und Ramucirumab wurden erst kürzlich in Europa im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016; Eli Lilly Nederland B.V., 2016a).

Die randomisierte Studie Checkmate-017 (Brahmer et al., 2015) untersuchte die klinische Wirksamkeit des humanen monoklonalen Antikörpers Nivolumab (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2016) gegenüber Docetaxel bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. Dabei zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil von Nivolumab gegenüber Docetaxel (9,2 Monate versus 6,0 Monate; HR [95% KI]: 0,59 [0,44; 0,79]; $p=0,0003$). Das mediane PFS verbesserte sich von 2,8 Monaten auf 3,5 Monate; HR [95% KI]: 0,62 [0,47; 0,81]; $p<0,001$). Betrachtungen der OS- und PFS-Raten ein Jahr nach Randomisierung der Patienten zeigten, dass mehr Patienten im Nivolumab-Arm überlebten (42% versus 24%) oder progressionsfrei waren (21% versus 6%). Die ORR im Nivolumab-Arm betrug dabei 20%.

Die erst kürzlich erfolgte Zulassung des humanen monoklonalen Antikörpers Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel basiert auf Daten der Phase-III-Studie REVEL (Garon et al., 2014). Unabhängig von der Tumorhistologie konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch die Kombinationstherapie Ramucirumab+Docetaxel von 1,4 Monaten im Vergleich zu Docetaxel gezeigt werden (10,5 Monate versus 9,1 Monate, HR [95% KI]: 0,86 [0,75, 0,98]; $p=0,023$). In der Subpopulation der NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom war das mediane OS nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen (9,5 Monate versus 8,2 Monate; HR [95% KI]: 0,88 [0,69, 1,13]). Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) war höher in der Kombinationstherapie im Vergleich zu Docetaxel allein (79% versus 71%).

Definition der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Afatinib umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit Plattenepithelhistologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016b).

Die im vorliegenden Anwendungsgebiet von Afatinib zugelassenen Therapieoptionen Docetaxel, Nivolumab und Ramucirumab+Docetaxel werden intravenös verabreicht. Als orale zielgerichtete Therapie steht in dieser Therapiesituation bislang allein Erlotinib (EGFR-TKI) als Behandlungsoption zur Verfügung.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.2

Das Plattenepithelkarzinom der Lunge stellt eine sehr schwierig zu therapierende Tumorentität dar, für die in den letzten Jahren kaum therapeutische Fortschritte erzielt wurden.

Die intravenöse Chemotherapie Docetaxel ist aufgrund bekannter systemischer Nebenwirkungen und einer geringen Verträglichkeit nur begrenzt einsetzbar. Bei den kürzlich zugelassenen zielgerichteten Therapieoptionen (Nivolumab und Ramucirumab+Docetaxel) handelt es sich ebenfalls um intravenöse Therapien.

Als orale zielgerichtete Therapie steht in dieser Therapiesituation bislang allein Erlotinib (EGFR-TKI) als Behandlungsoption zur Verfügung. Daher werden weitere effiziente Behandlungsoptionen benötigt, die das Überleben der Patienten verlängern, u. a. für solche Patienten, für die eine Behandlung mit den bislang verfügbaren Optionen nicht in Frage kommt oder nicht präferiert wird.

Die LUX-Lung 8 Studie konnte für NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des OS unter Afatinib gegenüber Erlotinib, verbunden mit einer 19%igen Reduktion des Risikos zu versterben, zeigen (7,9 Monate versus 6,8 Monate; HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,95]; $p=0,0077$). Zudem war das PFS unter Afatinib gegenüber Erlotinib signifikant verlängert (2,6 Monate versus 1,9 Monate; HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,96], $p=0,0103$). Darüber hinaus führte Afatinib im Vergleich zu Erlotinib zu einer Verbesserung der schwerwiegenden Symptomatik und Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen.

Afatinib bindet im Gegensatz zu Erlotinib kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB (V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog)-Familie gebildeten Homo- und Heterodimere und blockiert somit irreversibel die Signaltransduktion über diese Rezeptoren. Zudem zeigte Afatinib in präklinischen Studien eine ausgeprägte hemmende Wirkung gegenüber dem Wildtyp und den mutierten Formen des EGFR sowie von ErbB2 und ErbB4.

Mit Afatinib steht somit - aufgrund der im Vergleich zu Erlotinib erreichten Verlängerung des OS – eine wirksamere orale TKI-Option mit einem breiteren Wirkmechanismus zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge – in dieser palliativen Situation – zur Verfügung.

Das medizinische und wissenschaftliche Verständnis von NSCLC hat sich in den letzten Jahren enorm weiterentwickelt. Heute wird NSCLC nicht länger als einzelne Krankheitsentität gesehen, sondern als Cluster unterschiedlicher Erkrankungsvarianten. Diese können durch histologische Klassifizierung oder genetische Charakterisierung von Tumoren mit spezifischen Mutationen identifiziert werden (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Seo et al., 2012).

Ungefähr 30% aller NSCLC-Fälle weisen eine Plattenepithelhistologie auf (Travis, 2011). Die histologische Charakterisierung des NSCLC in Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinom ist entscheidend. Während das Plattenepithelkarzinom typischerweise bei Rauchern diagnostiziert wird, tritt das Adenokarzinom vor allem bei Nierauchern oder leichten Rauchern auf (Ang et al., 2015; Hall et al., 2015). Das Plattenepithelkarzinom der Lunge weist eine hohe genetische Komplexität auf, zeigt ein häufigeres Auftreten und ein anderes Spektrum somatischer Mutationen und unterscheidet sich in seiner Biologie vom Adenokarzinom (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Seo et al., 2012; Lawrence et al., 2013).

Es hat sich gezeigt, dass diese histologischen Subtypen unterschiedlich auf verschiedene Therapien ansprechen. So zeigen auch immuntherapeutische Effekte beim Adenokarzinom (Borghaei et al., 2015) im Vergleich zum Plattenepithelkarzinom (Brahmer et al., 2015) eine unterschiedliche Abhängigkeit von der Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression der Tumore. Diese beobachteten Unterschiede in der Wirksamkeit der Immuntherapien werden auch mit den zugrunde liegenden Unterschieden in der Tumorbiologie in Zusammenhang gebracht.

Bei der Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms der Lunge konnten durch den Einsatz von zielgerichteten, molekularen Therapien in den letzten Jahren beeindruckende therapeutische Erfolge erreicht werden. Anders als beim Adenokarzinom wurden beim NSCLC mit Plattenepithelhistologie vor allem hinsichtlich der Identifikation von onkogenen Treibermutationen und deren gezielter Therapie keine vergleichbaren Fortschritte erzielt. Die bisherigen Erfolge in der personalisierten Behandlung von Adenokarzinomen (hierzu zählen die gezielte Therapie bei Vorliegen von Treibermutationen wie EGFR-Mutation, EML4-ALK [Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4-Anaplastic Lymphoma Kinase]-Translokation und ROS1 [Proto-oncogene 1 Receptor Tyrosine Kinase]-Translokation]) konnten nicht auf die Entwicklung von Therapieoptionen für das Plattenepithelkarzinom übertragen werden.

Dies hat zur Folge, dass auch intravenöse Chemotherapien (platinbasierte Erstlinientherapie, Docetaxel als Zweitlinientherapie) für die Behandlung des NSCLC mit Plattenepithelhistologie weiterhin Berücksichtigung finden – trotz bekannter systemischer Nebenwirkungen und einer geringen Verträglichkeit. Da starkes Rauchen zusätzlich mit kardiovaskulären, respiratorischen oder metabolischen Komorbiditäten assoziiert ist, ist der Einsatz einer Chemotherapie für die betroffenen Patienten begrenzt.

Für diese schwierig zu therapierende Tumorentität sind daher neue Therapieoptionen dringend erforderlich (Ang et al., 2015; Hall et al., 2015).

Die zur Behandlung des NSCLC mit Plattenepithelhistologie nach Erstlinienchemotherapie bereits verfügbaren zielgerichteten Therapieoptionen Nivolumab und Ramucirumab+Docetaxel werden intravenös verabreicht. Als orale zielgerichtete Therapie steht in dieser Therapiesituation bislang allein Erlotinib (EGFR-TKI) als Behandlungsoption zur Verfügung.

Trotz verfügbarer Therapieoptionen und trotz neuerer Fortschritte durch die immunonkologische Therapie werden weitere wirksame Behandlungsoptionen benötigt, u. a. für solche Patienten, für die eine Behandlung mit den bislang verfügbaren Optionen nicht in Frage kommt oder nicht präferiert wird.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Afatinib

Afatinib ist ein potenter und selektiver irreversibler Blocker der gesamten ErbB-Familie und wurde im September 2013 in Europa für die Behandlung von EGFR-TKI-naiven Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zugelassen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016b). Im März 2016 wurde die Zulassung von Afatinib auf das Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, erweitert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016b).

Molekulare Veränderungen der ErbB-Rezeptoren spielen bei der Entwicklung von NSCLC eine entscheidende Rolle. Bisher am besten charakterisiert sind die aktivierenden Mutationen des EGFR. Diese treten typischerweise bei Adenokarzinomen auf. Für die betroffenen Patienten hat sich die medikamentöse Inhibition des EGFR bereits als erfolgversprechendes Therapiekonzept etabliert (Keating, 2014; Reck et al., 2014; Sebastian et al., 2014; Ettinger et al., 2016; Griesinger et al., 2016).

Bei Tumoren mit Plattenepithelhistologie treten aktivierende EGFR-Mutationen dagegen in nur 1%-3% der Fälle auf (Shigematsu et al., 2005; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012). Häufig sind dagegen eine Überexpression des EGFR (Hirsch et al., 2003; Dacic et al., 2006; Lee et al., 2010; Gately et al., 2014) oder ErbB3 (Yi et al., 1997) sowie eine hohe EGFR-Genkopieanzahl (Amplifikation/Polysomie) (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Lee et al., 2012). Die EGFRvIII-Mutation (Ji et al., 2006; Sasaki et al., 2007), weitere molekulare Veränderungen des ErbB3 (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Jaiswal et al., 2013) sowie des ErbB2 (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012) und ErbB4 (Soung et al., 2006; Kan et al., 2010; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012) wurden ebenfalls beim NSCLC mit Plattenepithelhistologie beschrieben. Diese kommen jedoch weitaus seltener vor. Die Häufigkeiten bekannter molekularer Aberrationen der ErbB-Rezeptoren beim Plattenepithelkarzinom der Lunge sind in Tabelle 3-C dargestellt.

Tabelle 3-C Häufigkeiten molekularer Veränderungen der ErbB-Rezeptoren beim Plattenepithelkarzinom der Lunge

ErbB Rezeptor	Häufigkeit (%)	Referenz
EGFR-Überexpression	57–82	(Hirsch et al., 2003; Gately et al., 2014)
EGFR-Amplifikation/Polysomie	7–26	(Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Lee et al., 2012)
EGFRvIII-Mutation	3–5	(Ji et al., 2006; Sasaki et al., 2007)
EGFR-Kinasedomäne-Mutation	1–3	(Shigematsu et al., 2005; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012)
ErbB2-Mutation/Amplifikation	4	(Cancer Genome Atlas Research Network, 2012)
ErbB3-Überexpression	28	(Yi et al., 1997)
ErbB3-Mutation	1–2	(Cancer Genome Atlas Research Network, 2012; Jaiswal et al., 2013)
ErbB4-Mutation	1–2	(Soung et al., 2006; Kan et al., 2010; Cancer Genome Atlas Research Network, 2012)
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ErbB: V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog		

Quelle: (Hall et al., 2015)

Aufgrund dieser molekularen Veränderungen ist die Strategie einer gegen ErbB-Rezeptoren-gerichteten Therapie auch bei NSCLC-Tumoren mit Plattenepithelhistologie von Bedeutung (Eli Lilly Nederland B.V., 2016b; Goss und Spaans, 2016). Eine Reihe von Studien belegt, dass diese Therapiestrategie erfolgsversprechend ist.

So zeigte eine prospektive Studie, dass eine hohe EGFR-Genkopieanzahl (Polysomie oder Amplifikation) einen prädiktiven Parameter für eine verbesserte Antwort auf einen reversiblen EGFR-TKI (ORR: 26,3% versus 2,0% bei niedriger EGFR-Genkopieanzahl) als Zweitlinientherapie beim Plattenepithelkarzinom der Lunge darstellt (Lee et al., 2012). Zudem zeigten die Studien FLEX und SQUIRE, dass Tumoren mit Plattenepithelhistologie auf monoklonale anti-EGFR-Antikörper besser ansprechen als auf Chemotherapie (Pirker et al., 2009; Thatcher et al., 2015; Eli Lilly Nederland B.V., 2016b).

Der reversible EGFR-TKI Erlotinib, welcher neben Docetaxel von nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie von NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie nach Versagen einer vorausgegangener Chemotherapie empfohlen wird, zeigte in der Zulassungsstudie BR.21 ein signifikant verbessertes OS und PFS (OS: HR [95%-KI]: 0,70 [0,58; 0,85]; PFS: HR [95%-KI]: 0,61 [0,51; 0,74]) sowohl bei unselektionierten NSCLC-Patienten (Shepherd et al., 2005) als auch bei Patienten mit reiner Plattenepithelhistologie (OS: HR [95%-KI]: 0,60 [0,44; 0,82]; PFS: HR [95%-KI]: 0,48 [0,38; 0,67]) (Leon und Lee, 2012) (siehe Abschnitt 3.2.1, Palliativ-Therapie).

Afatinib bindet im Gegensatz zu Erlotinib kovalent an alle von den Mitgliedern der ErbB-Familie (EGFR [ErbB1], ErbB2, ErbB3 und ErbB4) gebildeten Homo- und Heterodimere und

blockiert somit irreversibel die Signaltransduktion über diese Rezeptoren (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016b). Zudem zeigte Afatinib in präklinischen Studien eine ausgeprägte hemmende Wirkung gegenüber dem Wildtyp und den mutierten Formen des EGFR sowie von ErbB2 und ErbB4 (Tabelle 3-D und Tabelle 3-E) (Li et al., 2008; Solca et al., 2012; Hirsh, 2015).

Tabelle 3-D: Inhibitorische Aktivität der TKI gegenüber den ErbB-Rezeptoren *in vitro*

ErbB-Rezeptor	Afatinib (irreversibler ErbB-Family Blocker)	Erlotinib (reversibler EGFR-TKI)
	IC50 (nM)#	IC50 (nM)#
EGFR Wildtyp	0,2–0,7	0,9–1,7
EGFR L858R	0,2–0,4	1,1–2,7
EGFR L858R/T790M	9–10	1520–3562
ErbB2	7–25	238–698
ErbB4	0,7–1,7	579–756

Niedrigere Werte weisen auf eine höhere Inhibition der ErbB-Rezeptoren durch TKI hin. (Kinaseassays; zellfrei)
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ErbB: V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog; IC50: mittlere inhibitorische Konzentration; nM: nanomolar; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Quelle: (Solca et al., 2012; Hirsh, 2015)

Tabelle 3-E: Inhibition des Zellwachstums *in vitro* (NSCLC-Zelllinien)

ErbB-Rezeptor (Zelllinie)	Afatinib (irreversibler ErbB-Family Blocker)	Erlotinib (reversibler EGFR-TKI)
	IC50 (nM)#	IC50 (nM)#
EGFR Wildtyp (NCI-H358)	31	449–1302
EGFR L858R/T790M (H1975)	53	2253– >5000
EGFR Del19 (HCC827)	1,8	3,2–4,0

Niedrigere Werte weisen auf eine höhere Inhibition durch TKI hin. (Wachstumshemmung; Zellproliferationsassays); NCI-H358 = humane bronchoalveolare NSCLC-Zelllinie; H1975 = humane Lungen-Adenokarzinom-Zelllinie; HCC827 = humane Lungen-Adenokarzinom-Zelllinie
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ErbB: V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog; IC50: mittlere inhibitorische Konzentration; nM: nanomolar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

Quelle: (Peters et al., 2014)

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Afatinib in dem vorliegenden neuen Anwendungsgebiet basiert auf den Daten der Phase-III-Studie LUX-Lung 8, auf der auch die Zulassungserweiterung beruht. Diese Phase-III-Studie war randomisiert, offen und kontrolliert. Sie wurde an 195 Zentren in 23 Ländern (Asien, Europa, Nord- und Südamerika)

durchgeführt. Das Protokoll einschließlich aller Amendments und der Vergleichsarm der Studie Erlotinib wurden von insgesamt 115 unabhängigen Ethikkommissionen und den entsprechenden Länderbehörden genehmigt und zustimmend bewertet (einschließlich aller deutschen Ethikkommissionen und des BfArM).

In die LUX-Lung 8 Studie wurden 795 NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie mit Progression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie eingeschlossen. Unter Behandlung mit Afatinib konnte eine signifikante Verlängerung des OS gegenüber Erlotinib gezeigt werden ($p=0,0077$). Das Risiko zu versterben wurde durch Afatinib um 19% reduziert (HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,95]). Dies entsprach einer Verlängerung des medianen OS um 1,1 Monate von 6,8 auf 7,9 Monate. Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, die nach 12 Monaten noch am Leben waren, zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Afatinib gegenüber Erlotinib (36,4% versus 28,2%; $p=0,0155$). Gleiches galt für die Überlebensrate nach 18 Monaten (22,0% versus 14,4%; $p=0,0132$). Das PFS war unter Afatinib gegenüber Erlotinib signifikant verlängert ($p=0,0103$). Das Risiko eines PFS-Ereignisses verringerte sich um 19% (HR [95%-KI]: 0,81 [0,69; 0,96]), bei einer Verlängerung des medianen PFS um 0,7 Monate, von 1,9 auf 2,6 Monate. Darüber hinaus führte Afatinib im Vergleich zu Erlotinib zu einer Verbesserung von schwerwiegenden Symptomen und der Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015; Soria et al., 2015).

Zusammenfassend zeigt die Evidenz der LUX-Lung 8 Studie, dass mit Afatinib nun – aufgrund der im Vergleich zu Erlotinib erreichten signifikanten Verlängerung des OS bei einer verbesserten Symptomatik und Lebensqualität – eine wirksamere orale TKI-Option mit einem breiteren Wirkmechanismus zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Lunge zur Verfügung steht.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Zusammenfassung der Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4

Daten zur Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms sowie weitere epidemiologische Daten zu histologischen Subgruppen, Therapielinien und Vortherapien werden in Deutschland bisher nicht auf nationaler Ebene in einem klinischen Krebsregister (KKR) erfasst. Zur

Bestimmung der Zielpopulation wurden verschiedene Quellen verwendet. Somit ist die verfügbare Datenlage sehr heterogen.

Die Zielpopulation beläuft sich auf 3793–4165 Patienten. Die Minimum- und Maximum-Werte wurden berechnet, um die heterogene 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 [®] , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016b])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet	ECOG-PS 0–1: beträchtlich ECOG-PS 2–4: nicht quantifizierbar	3793–4165
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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, 2015) wurden zunächst Schlüsselfragen sowie Kriterien zur Bestimmung der Zielpopulation gemäß der Zulassung für Afatinib formuliert. Anhand dieser Schlüsselfragen und Kriterien (siehe Abschnitt 3.2.4) wurde die Strategie für eine 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-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem Lungenkarzinom?
- **Prävalenz** – Wie viele Patienten leben aktuell mit der Diagnose Lungenkarzinom?

Zur Bestimmung der Anzahl der Neuerkrankungen bzw. der Inzidenz und der Sterbefälle des Lungenkarzinoms in Deutschland wird die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten

des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 2004-2012 als Hauptquelle herangezogen (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015)⁴.

Inzidenz

Im Jahr 2012 erkrankten insgesamt 52.521 Menschen, 34.490 Männer und 18.031 Frauen, in Deutschland neu an einem Lungenkarzinom (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015). Die Neuerkrankungen entsprechen einer rohen Erkrankungsrate⁵ von 65,3 pro 100.000 Personen. Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an und liegt bei Männern deutlich höher als bei Frauen. Die rohe Erkrankungsrate bei Männern hat im Zeitraum zwischen 2004 und 2012 von 84,4 auf 87,7 pro 100.000 Männer zugenommen; bei Frauen konnte im gleichen Zeitraum ein stärkerer Anstieg von 32,1 auf 43,8 pro 100.000 Frauen beobachtet werden (Tabelle 3-F) (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015).

⁴ Die Inzidenzen bei Personen unter 20 Jahren liegen im betrachteten Zeitraum von 2004-2012 bei nur insgesamt 93 Patienten und machen somit nur 0,02% aller erfassten Patienten aus. Aus diesem Grund und da eine gesonderte Betrachtung von 18-19-Jährigen nicht möglich war (das RKI bildet Altersgruppen, die immer 5 Jahrgänge umfassen), wurden minderjährige Patienten nicht aus der Betrachtung ausgeschlossen. Bei der Darstellung der Mortalität wurde ebenso verfahren. Im betrachteten Zeitraum verstarben nur insgesamt 71 der Patienten unter 20 Jahre – dies entspricht 0,02% aller verstorbenen Patienten.

⁵ Die rohe Erkrankungsrate berechnet sich, indem die Inzidenz durch die Gesamtzahl aller Frauen bzw. Männer der jeweiligen Wohnbevölkerung Deutschlands geteilt wird. Sie ist nicht Europa-alterstandardisiert wie die altersstandardisierte Erkrankungsrate und bildet deshalb die Realität in Deutschland etwas besser ab (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015).

Tabelle 3-F: Anzahl Neuerkrankungen und rohe Erkrankungsraten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland

Variable	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Neuerkrankungen (n)	47.617	48.125	49.043	50.549	51.619	52.628	52.951	52.983	52.521
Rohe Rate pro 100.000	57,7	58,4	59,5	61,4	62,9	64,3	64,8	66,0	65,3
Frauen (n)	13.543	14.150	14.749	15.823	16.364	16.901	17.342	17.710	18.031
Rohe Rate pro 100.000	32,1	33,6	35,1	37,7	39,1	40,5	41,6	43,1	43,8
Alter <60	12,2	12,5	13,0	14,2	14,2	14,3	14,7	15,5	15,5
Alter 60-64	67,0	70,3	78,8	89,2	95,2	94,9	97,7	94,4	100,6
Alter 65-69	74,2	81,1	82,4	90,1	96,4	109,1	117,1	121,0	122,3
Alter 70-74	95,4	92,5	98,7	97,1	101,2	105,7	104,2	109,4	115,6
Alter 75-79	103,2	108,3	106,2	117,7	122,9	121,1	120,1	118,5	112,1
Alter 80-84	97,9	106,3	109,0	111,0	113,2	114,5	122,2	120,4	122,5
Alter 85+	78,9	81,6	89,2	94,1	91,6	94,6	90,6	102,4	102,9
Männer (n)	34.074	33.975	34.294	34.726	35.255	35.727	35.609	35.273	34.490
Rohe Rate pro 100.000	84,4	84,2	85,1	86,2	87,6	89,0	88,8	90,0	87,7
Alter <60	21,2	21,5	21,8	22,0	22,7	22,6	22,5	22,7	22,0
Alter 60-64	209,5	204,5	209,7	204,7	205,0	199,7	193,7	191,8	194,2
Alter 65-69	281,0	277,1	270,6	277,3	278,1	285,8	278,9	281,7	272,0
Alter 70-74	392,0	371,0	358,2	344,4	341,2	339,6	331,5	332,6	315,5
Alter 75-79	452,8	437,9	433,0	431,4	426,7	417,6	401,4	377,4	366,5
Alter 80-84	418,9	414,1	406,1	420,7	423,0	418,0	421,9	430,3	410,5
Alter 85+	292,6	296,5	334,5	330,3	309,5	330,7	332,6	361,0	326,6

Quelle: (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015)

Das RKI prognostiziert für das Jahr 2016 einen Anstieg der Neuerkrankungen (n=55.300) (Tabelle 3-G) (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015).

Tabelle 3-G: Prognostizierte Anzahl Neuerkrankungen und Neuerkrankungsraten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland, 2016

	Männer	Frauen	Gesamt
Prognose 2014			
Neuerkrankungen (n)	35.000	20.300	55.300
Neuerkrankungsrate pro 100.000	87,5	49,1	68,0 ^a
^a Eigene Berechnung unter Verwendung der Zahlen des RKI zu Neuerkrankungen bei Männern und Frauen: Angenommen wurden hier eine Gesamtbevölkerung von $20.300 / (49,1 / 100.000) = 41.344.196$ Frauen und $35.000 / (87,5 / 100.000) = 40.000.000$ Männern.			

Quelle: (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015)

Sterbefälle

Für das Jahr 2012 sind 44.465 Sterbefälle (29.713 Männer und 14.752 Frauen) aufgrund eines Lungenkarzinoms gemeldet worden (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015). Bei den Sterbefällen ist das Lungenkarzinom mit 20,0% aller

Sterbefälle die häufigste krebsbedingte Todesursache in Deutschland (International Agency for Research in Cancer, 2015). Die rohen Sterberaten steigen mit dem Alter und sind bei Männern mehr als doppelt so hoch wie bei Frauen. Zwischen 2004 und 2012 hat die rohe Sterberate bei Männern von 71,4 zu 75,6 pro 100.000 Männer leicht zugenommen, während sie bei Frauen von 26,2 auf 35,9 pro 100.000 Frauen stärker angestiegen ist (Tabelle 3-H) (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015).

Tabelle 3-H: Anzahl Sterbefälle und rohe Sterberaten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland

Variable	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Sterbefälle (n)	39.846	40.681	40.771	41.522	42.346	42.261	43.008	43.944	44.465
Rohe Rate pro 100.000	48,3	49,3	49,5	50,5	51,6	51,6	52,6	54,7	55,3
Frauen (n)	11.026	11.701	11.873	12.379	12.841	13.103	13.627	14.291	14.752
Rohe Rate pro 100.000	26,2	27,8	28,2	29,5	30,7	31,4	32,7	34,8	35,9
Alter <60	8,0	8,8	8,8	9,0	9,7	9,5	9,6	10,3	10,4
Alter 60-64	50,4	52,3	59,6	62,8	64,3	66,2	70,6	72,7	72,7
Alter 65-69	57,2	59,9	61,5	66,1	70,4	79,1	81,1	93,7	95,6
Alter 70-74	78,3	78,5	76,8	77,0	79,6	77,9	80,7	84,5	94,7
Alter 75-79	94,4	99,7	100,8	99,7	104,7	100,8	104,6	101,9	100,6
Alter 80-84	99,7	106,3	100,8	112,5	107,6	110,9	118,9	125,2	124,1
Alter 85+	92,6	95,8	99,1	102,8	102,1	105,9	106,5	111,0	117,5
Männer (n)	28.820	28.980	28.898	29.143	29.505	29.158	29.381	29.653	29.713
Rohe Rate pro 100.000	71,4	71,8	71,7	72,3	73,3	72,7	73,3	75,7	75,6
Alter <60	15,7	15,6	16,5	16,0	16,1	16,1	15,8	16,3	16,0
Alter 60-64	163,8	161,1	160,8	155,2	157,7	150,5	142,6	147,4	145,0
Alter 65-69	233,2	227,3	217,2	224,1	223,0	219,5	221,6	221,4	224,3
Alter 70-74	339,5	321,3	303,7	287,0	286,2	275,9	269,6	270,9	274,4
Alter 75-79	412,5	412,7	395,6	403,9	392,8	369,7	361,9	353,6	338,8
Alter 80-84	427,4	445,3	421,0	429,0	424,5	419,9	423,0	433,4	417,8
Alter 85+	321,5	321,9	351,3	347,0	352,4	335,9	359,5	407,6	397,7

Quelle: (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015)

Überleben

Die absolute⁶ 5-Jahres-Überlebensrate beim Lungenkarzinom für 2011–2012 liegt in Deutschland für Männer bei 14,0% (Minimum-Maximum: 12,0%-16,0%) sowie für Frauen bei 19,0% (Minimum-Maximum 14,0%-24,0%) und zeigt demnach eine ungünstige Prognose (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015).

⁶ Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben. Relative Überlebensraten stellen dagegen die krebsbedingte Sterblichkeit dar, indem das Überleben der Krebspatienten dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gegenübergestellt wird (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015).

Prävalenz

Im Hinblick auf die 5-Jahres-Prävalenz⁷ ist das Lungenkarzinom in Deutschland an fünfhäufigster Stelle mit einem Anteil von 4,9% aller Krebserkrankungen vertreten (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015). 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., 2015). Das RKI ermittelte für das Jahr 2011 eine Prävalenz von 77.213 Patienten (49.525 Männer und 27.688 Frauen) (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015).

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Vorgehen zur Inzidenzschätzung des Lungenkarzinoms für 2013–2021

Zur Darstellung der wesentlichen, zu erwartenden Änderungen hinsichtlich der Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre wurde folgendermaßen vorgegangen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a):

- a. Für die alters- und geschlechtsspezifischen rohen Erkrankungsdaten der Jahre 2013 bis 2021⁸ wurde vereinfacht der Wert aus 2012 als konstant fortgeschrieben.⁹
- b. Die unter a) beschriebenen konstanten rohen Erkrankungsdaten wurden daraufhin mit der vom statistischen Bundesamt prognostizierten Personenanzahl der Bevölkerungsgruppe des entsprechenden Alters und Geschlechts multipliziert.
- c. Anschließend wurde die sich ergebende Personenanzahl durch 100.000 dividiert, um die Inzidenz analog der vom RKI verwendeten Methode darzustellen.

⁷ Das RKI beschreibt die 5-Jahres-Prävalenz als die Zahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor neu an Krebs erkrankt sind (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015).

⁸ Gefordert ist die Darstellung der erwarteten Inzidenzen der nächsten fünf Jahre. Um jedoch die Prävalenzen der nächsten Jahre berechnen zu können, werden auch die Inzidenzen der Jahre ab 2013 benötigt, die jedoch noch nicht vom RKI veröffentlicht wurden.

⁹ Wenn man Tabelle 3-F sowie Tabelle 3-G betrachtet, scheint dieses Vorgehen auf den ersten Blick nicht plausibel, da die Prognosen der rohen Erkrankungsdaten sowohl bei Männern als auch bei Frauen ansteigen. Da jedoch die RKI-Prognose der altersstandardisierten Erkrankungsrate der Männer abfällt (59,1 [2012] auf 56,0 [2016]) und die der Frauen in ähnlichem Maße ansteigt (27,7 [2012] auf 30,1 [2016]) (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015), wird davon ausgegangen, dass die altersstandardisierte Erkrankungsrate über beide Geschlechter in etwa konstant sein wird. Die Alterung der Gesellschaft, die sich in einer Steigerung der rohen Erkrankungsrate auswirkt, wird bereits in Schritt b) („Berücksichtigung der prognostizierten Personengröße der Alter und Geschlecht entsprechenden Bevölkerungsgruppe“) berücksichtigt. Dies wird bestätigt durch den nur leichten Anstieg der Gesamtinzidenz von Inzidenz_{RKI_2012}=52.521 auf Inzidenz_{RKI_2016}=55.300 (+5,0%). Die Zunahme der Inzidenz_{BI_2012}=52.549 auf Inzidenz_{BI_2016}=54.514 fällt mit 3,6% etwas geringer, aber vergleichbar aus.

Die Inzidenz der Gesamtbevölkerung pro Jahr ergibt sich aus der Summe dieser alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzen des jeweiligen Jahres. Trotz als konstant angenommener, altersspezifischer Inzidenzraten nimmt die geschätzte Inzidenz des Lungenkarzinoms in der Gesamtbevölkerung aufgrund demografischer Verschiebungen in den Altersgruppen zu.

Mit dieser Methode lässt sich eine Inzidenz für das Jahr 2016 ermitteln, die mit 98,58%¹⁰ der vom RKI prognostizierten Zahl leicht geringer ausfällt (Inzidenz_{BI_2016}=54.514; Inzidenz_{RKI_2016}=55.300). Das vom RKI verwendete Modell zur Inzidenzschätzung basiert auf komplexeren Informationen und Daten und resultiert in einer höheren geschätzten Inzidenz. Daher wird die von BI ermittelte Inzidenz als Untergrenze und die vom RKI bestimmte Inzidenz als Obergrenze definiert. Da das RKI keine Prognose der Inzidenzen über das Jahr 2016 hinaus angibt, wird die oben beschriebene Abweichung zur RKI-Prognose von 2016 (Inzidenz_{BI} entspricht 98,58% Inzidenz_{RKI}) auch für die Folgejahre 2017–2021 als konstant angenommen. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 3-I beschrieben.

Vorgehen zur Prävalenzschätzung des Lungenkarzinoms für 2012–2021

Die geschätzte Prävalenz für die Jahre 2012–2021 wurde unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Inzidenz-Schätzung und der Überlebensraten von 2009 bis 2010 hochgerechnet. Es wurde wie folgt vorgegangen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a):

- a. Die geschlechtsspezifischen Perioden-Überlebensraten¹¹ von 2009 bis 2010 werden für die Folgejahre vereinfacht als konstant angenommen (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015).
- b. Anschließend wurden die prognostizierten Inzidenzen der jeweils fünf zurückliegenden Jahre (2011–2015) mit der entsprechenden Perioden-Überlebensrate multipliziert.
 - Bis 2011 wurden die beim RKI verfügbaren Inzidenzen verwendet, ab 2012 die prognostizierten Inzidenzen von BI.
 - So lässt sich für 2011 eine von BI geschätzte 5-Jahres-Prävalenz ermitteln, die mit 86,66% geringer als die Prävalenz des RKI für 2011 ausfällt (5-Jahres-Prävalenz_{BI_2011}=66.916; 5-Jahres-Prävalenz_{RKI_2011}=77.213) – diese wird als Minimum angenommen. Analog zum Vorgehen bei der Inzidenzschätzung wird die 5-Jahres-Prävalenz des RKI ab 2011 mit konstantem Abstand von

¹⁰ Im Folgenden wird zur Vereinfachung des prognostischen Modells die Inzidenz der Gesamtbevölkerung betrachtet. Ein Inzidenz-Unterschied zwischen den Geschlechtern wird nicht separat dargestellt.

¹¹ Die Perioden umfassen Zeiträume von ein bis fünf Jahren, so dass sich fünf Raten von 1- bis 5-Jahres-Überleben ergeben.

13,34% zur von BI vereinfacht berechneten 5-Jahres-Prävalenz fortgeschrieben und als Maximum angenommen.

Beispielhaft wird nachfolgend die Berechnung für die angenommene untere Prävalenzgrenze (5-Jahres-Prävalenz_{2016_Min}) und die obere Prävalenzgrenze von 2016 (5-Jahres-Prävalenz_{2016_Max}) dargestellt, die aus den Daten der weiblichen (W) und männlichen (M) Patienten entwickelt werden:

$$\begin{aligned}
 & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{2016_Min} && [68.492] \\
 = & \text{Inzidenz}_{BI_2016_W} \times \text{1-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_W} && [18.079 \times 49\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2015_W} \times \text{2-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_W} && [17.967 \times 32\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2014_W} \times \text{3-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_W} && [17.872 \times 25\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2013_W} \times \text{4-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_W} && [17.788 \times 21\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2012_W} \times \text{5-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_W} && [17.733 \times 19\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2016_M} \times \text{1-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_M} && [36.435 \times 43\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2015_M} \times \text{2-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_M} && [36.031 \times 26\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2014_M} \times \text{3-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_M} && [35.636 \times 19\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2013_M} \times \text{4-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_M} && [35.193 \times 16\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2012_M} \times \text{5-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_M} && [34.816 \times 14\%] \\
 \\
 & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{BI_2016_Max} && [79.035] \\
 = & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{BI_2016_Min} / (100\% - 14,31\%) && [68.492 / (100\% - 13,34\%)]
 \end{aligned}$$

Quelle: (Statistisches Bundesamt, 2009; Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a)

Die Entwicklung der geschätzten Inzidenzen und der geschätzten Prävalenzen des Lungenkarzinoms in Deutschland in den nächsten fünf Jahren ist in Tabelle 3-I aufgezeigt.

Tabelle 3-I: Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland von 2016-2021 – Minimum und Maximum

Jahr	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
2016	54.514-55.300	68.492-79.035
2017	55.029-55.822	69.112-79.751
2018	55.554-56.354	69.754-80.491
2019	56.140-56.949	70.426-81.267
2020	56.701-57.518	71.112-82.059
2021	57.334-58.160	71.840-82.898

Quelle: (Statistisches Bundesamt, 2009; Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Afatinib (Giotrif [®] , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016b])	4380-4810	3793-4165
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Kriterien zur Ableitung der Zielpopulation

Durch die Zulassung von Afatinib ergeben sich Kriterien, die definierte Voraussetzungen an die Patienten in der Zielpopulation stellen:

- **NSCLC** – Wie hoch ist der Anteil der NSCLC-Patienten an der Gesamtpopulation des Lungenkarzinoms?
- **Krankheitsstadien** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB/IV nach UICC 7. Auflage) an der NSCLC-Population?

- **Histologie** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinom in Bezug auf alle NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV?
- **Erstlinientherapie** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die sich in palliativer Erstlinie befinden, in Bezug auf die NSCLC-Population (Stadium IIIB/IV) mit Plattenepithelhistologie?
- **Zweitlinientherapie** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten, die sich in palliativer Zweitlinie befinden, in Bezug auf die NSCLC-Population (Stadium IIIB/IV) mit Plattenepithelhistologie mit palliativer Erstlinientherapie?
- **Vorherige Erstlinienchemotherapie** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit vorangegangener Erstlinienchemotherapie in Bezug auf die NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/IV) mit Plattenepithelhistologie, die sich in palliativer Zweitlinientherapie befinden?
- **ECOG-PS** – Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit ECOG-PS 0-1 und ECOG-PS 2-4 in Bezug auf die NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/IV) mit Plattenepithelhistologie, die sich nach vorangegangener Chemotherapie in palliativer Zweitlinientherapie befinden?
- **GKV-Patienten** – Wie viele Personen gemessen an der deutschen Gesamtbevölkerung sind in einer gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert?

Die zu bestimmenden Variablen wurden anhand der Ergebnisse einer Literaturrecherche geschätzt bzw. berechnet.

Epidemiologische Daten

Da Daten zu den geschilderten Kriterien in Deutschland bisher nicht auf nationaler Ebene in einem KKR erhoben wurden, muss die Bestimmung bzw. die Abschätzung der Zielpopulation aus anderen vorhandenen Daten und Studien abgeleitet werden. Somit werden in der nachfolgenden Beschreibung der epidemiologischen Datenlage für die Zielpopulation verschiedene Quellen verwendet. Die Informationsbeschaffung erfolgte analog zur Literaturrecherche von Schmidt et al. (Schmidt et al., 2013).

Nach Bestimmung aller Variablen erfolgt die Berechnung der Zielpopulation wie in Abbildung 3-2 dargestellt. Dazu wird erst die Anzahl der Patienten mit jedwedem Bronchialkarzinom berechnet, von der entsprechend der recherchierten Informationen die Anteile der Patienten, die die Kriterien zur Ableitung der Zielpopulation nicht erfüllen, in verschiedenen Stufen abgezogen werden.

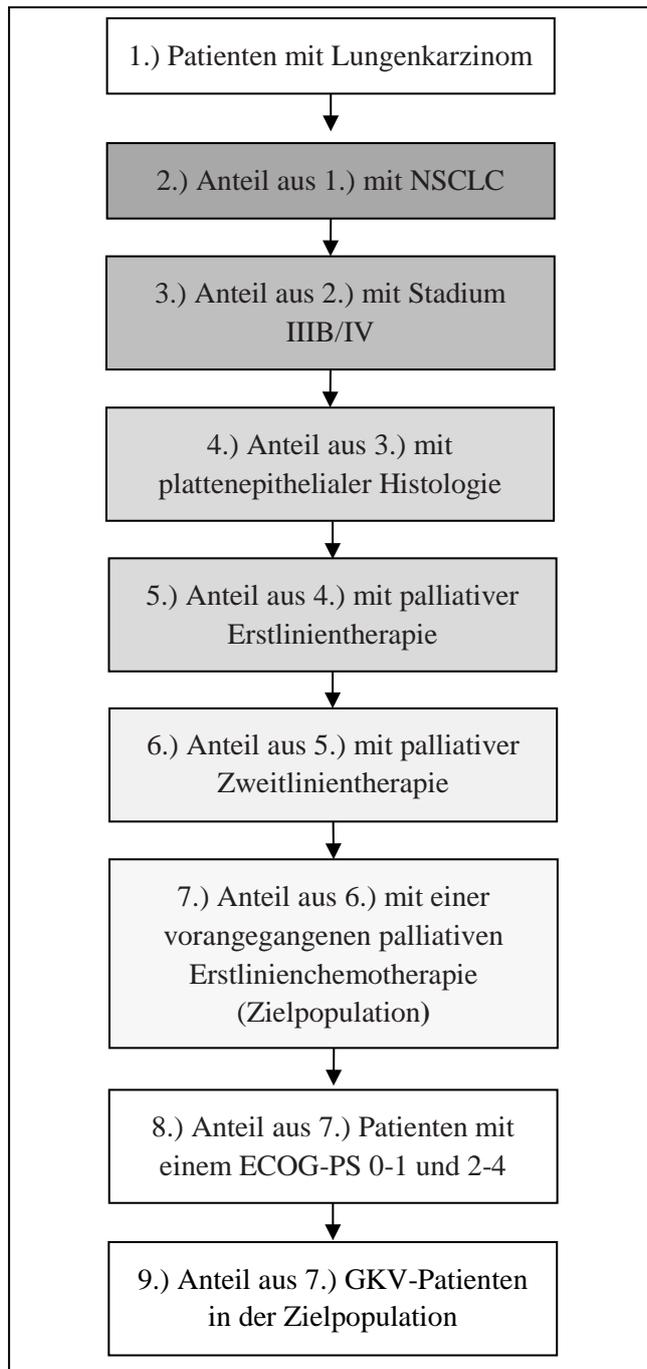


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

Vorgehen zur Schätzung der Zielpopulation

Zur Schätzung der Zielpopulation für 2016 wurden zunächst die in Tabelle 3-I dargestellten Spannen der Prävalenz für 2015 und der Inzidenz für 2016 als Grundlage herangezogen. Über die geschätzte 5-Jahres-Prävalenz sind die Patienten erfasst, die innerhalb der fünf Jahre zuvor, also zwischen 2011 und 2015, neu an Lungenkrebs erkrankt sind und am Stichtag (hier: 31.12.2015) noch leben (Definition des RKI [Robert Koch-Institut und Gesellschaft der

epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2015]) und in 2016 behandelt werden könnten. Die geschätzte Inzidenz für 2016 beschreibt die Patienten, die hypothetisch in 2016 neu an Lungenkrebs erkranken werden und ebenfalls behandelt werden könnten (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016a). Täglich wird bei 149 Personen neu Lungenkrebs diagnostiziert. Die mediane Behandlungsdauer mit Afatinib beträgt 120,8 Tage (Soria et al., 2015). Ab dem Tag 244 im Jahr 2016 (ca. 1/3 des Jahres 2016) werden neu diagnostizierte Lungenkrebs-Patienten nur noch anteilig mit Afatinib behandelt. Für diesen Zeitabschnitt wurde die Inzidenz_{BI_2016} anteilig zur Hälfte für das Jahr 2016 berücksichtigt. Die Spanne der geschätzten Inzidenz_{BI_2016} wurde für die Minimal- und Maximalwerte wie folgt angepasst:

	Verringerte Inzidenz_{BI_2016_Min}	[45.493]
=	Inzidenz _{BI_2016_Min} X ([365 Tage-120,8 Tage]/365 Tage)	[36.472]
	+(Inzidenz _{BI_2016_Min} X [120,8 Tage/365 Tage])/2	[9021]
	Verringerte Inzidenz_{BI_2016_Max}	[46.149]
=	Inzidenz _{BI_2016_Max} X ([365 Tage-120,8 Tage]/365 Tage)	[36.998]
	+(Inzidenz _{BI_2016_Max} X [120,8 Tage/365 Tage])/2	[9151]

Aus der Summe der jeweiligen Prävalenz- und Inzidenz-Minima und -Maxima ergibt sich eine untere Grenze (Population_Lungenkrebs_{2016_Min}) und eine obere Grenze (Population_Lungenkrebs_{2016_Max}). Diese berechneten sich wie folgt:

	Population_Lungenkrebs_{2016_Min}	[113.506]
=	5-Jahres-Prävalenz _{BI_2015_Min}	[68.013]
	+verringerte Inzidenz _{BI_2016_Min}	[45.493]
	Population_Lungenkrebs_{2016_Max}	[124.631]
=	5-Jahres-Prävalenz _{BI_2015_Max}	[78.482]
	+verringerte Inzidenz _{BI_2016_Max}	[46.149]

Die in 2016 geschätzt zu behandelnden Patienten sind in Tabelle 3-J dargestellt.

Tabelle 3-J: Alle Patienten mit Lungenkarzinom, die in 2016 schätzungsweise behandelt werden

	Minimum	Maximum
Lungenkarzinom	113.506	124.631

Nicht alle der in Tabelle 3-J dargestellten Patienten können gemäß Zulassung mit Afatinib behandelt werden. Deshalb werden im Folgenden die Anteile der Patienten quantifiziert, die innerhalb des Anwendungsgebiets von Afatinib eine Behandlung erhalten können .

Es wurden nur Referenzen zu epidemiologischen Daten aus Deutschland herangezogen. Die relevanten epidemiologischen Daten je Referenz werden tabellarisch dargestellt und darauf basierend der Mittelwert je Variable in einer weiteren Tabelle zusammengefasst und für die Spanne der Patientenzahlen, die schätzungsweise im Jahr 2016 mit Afatinib behandelt werden können, herangezogen. Abweichungen werden nachfolgend erklärt und begründet.

Betrachtung der Patienten mit Lungenkarzinom im Hinblick auf die Tumorhistologie

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit NSCLC an Lungenkarzinomen wurden Registeranalysen herangezogen (Tabelle 3-K). 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 33 KKR aus 10 Bundesländern. Die aktuelle Auswertung erfasst 13.911 Männer und 6210 Frauen mit Lungenkarzinom für das Jahr 2010. Diese Stichprobe entspricht etwa 39% der jährlichen Neuerkrankungen (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014). Zum Vergleich wurden die Daten des Tumorregisters München (TRM) analysiert (Tumorregister München, 2015a; Tumorregister München, 2015b).

Das Lungenkarzinom wird allgemein in zwei histologische Hauptgruppen/-typen eingeteilt: Das SCLC und das NSCLC. Der Mittelwert des Anteils der Patienten mit NSCLC beträgt unter Berücksichtigung der beiden deutschen Registeranalysen 81,3% (Tabelle 3-L).

Tabelle 3-K: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil mit NSCLC
Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland					
ADT/KoQk, 2014 ^a (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014)	Deutschland	Registeranalyse (2002-2011)	20.121 ^b	Lungenkarzinom	82,0% ^c
TRM, 2015 (Tumorregister München, 2015a; Tumorregister München, 2015b)	Deutschland	Registeranalyse (1998-2013)	23.189	Lungenkarzinom	80,6%
^a Zeitpunkt der Erhebung des Tumorstadiums unbekannt ^b Dies entspricht der Anzahl der Patienten im Register im Jahr 2011. Das Register hat ab dem Jahr 2002 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. ^c Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: 100% – (Anzahl der Patienten mit SCLC [n=28.439] / Gesamtzahl aller Patienten [n=158.179]) = 82,0%. ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); SCLC: Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom); TRM: Tumorregister München					

Tabelle 3-L: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom – Mittelwert aus den angegebenen Quellen

Histologie	Anteil der NSCLC-Patienten an Lungenkarzinomen
	Mittelwert
NSCLC	81,3%
NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)	

Quellen: (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; Tumorregister München, 2015a; Tumorregister München, 2015b)

Stadienverteilung bei Patienten mit NSCLC

Der Anteil der NSCLC-Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Stadium (IIIB/IV) aufwiesen, wurde aus Registeranalysen, einer

Kohortenstudie und dem IMS Oncology Analyzer (Datenbank) (Boch et al., 2013; Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; IMS Health, 2015) bestimmt (Tabelle 3-M). Diese Quellen wurden z. T. mittels einer orientierten Literaturrecherche identifiziert (Schmidt et al., 2013) (siehe Abschnitt 3.2.6).

Bei allen Datenquellen beinhaltete die Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten nur diejenigen Patienten, bei denen das Tumorstadium dokumentiert wurde. Da das Tumorstadium in der Regel nur bei wenigen Patienten unbekannt war, wurde davon ausgegangen, dass dieses Vorgehen zu keiner großen Verzerrung der Ergebnisse führt. Alle in Tabelle 3-M aufgeführten Anteile der Patienten beziehen sich, wenn nichts anderes angegeben ist, auf den Zeitpunkt der Primärdiagnose, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.

In Tabelle 3-M wurden zusätzliche Daten des TRM (Tumorregister München, 2015c) für den Anteil der Patienten im Stadium III/IV dargestellt. Da keine differenzierten Daten für das Stadium III vorlagen (Stadium IIIA und IIIB), wurde dieser Anteil nicht für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

Der Mittelwert des Anteils der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV beläuft sich in Deutschland auf 58,6% (Tabelle 3-N).

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

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil Stadium IIIB/IV
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
ADT/KoQk, 2014 ^a (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014)	Deutschland	Registeranalyse (2002-2011)	20.121 ^b	NSCLC	60,1% ^c
Boch et al., 2013 ^d (Boch et al., 2013)	Deutschland	Kohortenstudie (2009-2010)	552	NSCLC	50,2% ^e
IMS Health, 2015 ^a (IMS Health, 2015)	Deutschland	Datenbank (2015)	1723	NSCLC	65,5%
<u>Zusätzlich dargestellte Daten</u>					
TRM, 2015 (Tumorregister München, 2015c)	Deutschland	Registeranalyse (2010-2015)	7533	NSCLC	69,6%
^a Zeitpunkt der Erhebung des Tumorstadiums unbekannt ^b Dies entspricht der Anzahl der Patienten im Register im Jahr 2011. Das Register hat ab dem Jahr 2002 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. ^c Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: (Patienten im Stadium IIIB [n=9823] +Patienten im Stadium IV [n=35.863]) / Alle NSCLC-Patienten (n=75.993) ^d Stadieneinteilung nach UICC 7. Auflage ^e Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: (Patienten im Stadium IIIB [n=70] +Patienten im Stadium IV [n=207]) / Alle NSCLC-Patienten (n=552) ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TRM: Tumorregister München					

Tabelle 3-N: Anteil der Patienten mit Stadium IIIB/IV des NSCLC in Deutschland - Mittelwert aus den angegebenen Quellen

Stadium	Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV
	Mittelwert
Stadium IIIB/IV	58,6%
NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)	

Quellen: (Boch et al., 2013; Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; IMS Health, 2015)

Anteil der NSCLC-Patienten mit Plattenepithelhistologie

Das NSCLC kann in weitere histologische Subgruppen differenziert werden: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und sonstige/andere Karzinome.

Der Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/IV) mit Plattenepithelhistologie wurde basierend auf den Daten einer Datenbank (IMS Health, 2015) und einer retrospektiven Beobachtungsstudie (LENS) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015) in Tabelle 3-O dargestellt. Darüber hinaus werden zum Vergleich die Ergebnisse einer Kohortenstudie (Boch et al., 2013) und einer Registeranalyse (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014) dargestellt. Da die zusätzlichen Daten auf der NSCLC-Gesamtpopulation (Stadien I-IV) beruhen, wurden diese nicht für die Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

Tabelle 3-O: Anteil der NSCLC- Patienten im Stadium IIIB/IV mit Plattenepithelhistologie

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Histologie
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
IMS Health, 2015 ^a (IMS Health, 2015)	Deutschland	Datenbank (2015)	1129	NSCLC, Stadium IIIB/IV	Plattenepithelkarzinom: 22,1%
LENS Studie, 2015 (deutsche Patienten der Kohorte I) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015)	Deutschland	Beobachtungsstudie (2009-2014)	206	NSCLC im Stadium IIIB/IV	Plattenepithelkarzinom: 35,9%
<u>Zusätzlich dargestellte Daten</u>					
ADT/KoQk, 2014 ^a (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014)	Deutschland	Registeranalyse (2002-2011)	20.121 ^b	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 35,0%
Boch et al., 2013 (Boch et al., 2013)	Deutschland	Prospektive Kohortenstudie	552	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 33,7%
^a Zeitpunkt der Erhebung des Tumorstadiums unbekannt ^b Dies entspricht der Anzahl der Patienten im Register im Jahr 2011. Das Register hat ab dem Jahr 2002 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. Für diese Analyse wurden 129.740 Datensätze verwendet. ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; LENS: Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)					

Der Mittelwert für den Anteil des Plattenepithelkarzinoms aller NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV beträgt 29,0% (Tabelle 3-P).

Tabelle 3-P: Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinom an NSCLC-im Stadium IIIB/IV-Mittelwert aus den angegebenen Quellen.

Histologie	Anteil der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom
	Mittelwert
Plattenepithelkarzinom	29,0%

Quellen: (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015; IMS Health, 2015)

Betrachtung der Plattenepithelkarzinom-Patienten im Hinblick auf die Erstlinientherapie

In Tabelle 3-Q ist der Anteil der Patienten mit NSCLC mit Plattenepithelkarzinom angegeben, die eine palliative Erstlinientherapie erhalten haben. Diese Daten sind einer Datenbank (IMS Health, 2015) und einer retrospektiven Beobachtungsstudie (LENS) entnommen (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015). Zusätzlich dargestellte Daten stammen aus einer prospektiven, nicht-interventionellen Studie (NIS) von Zietemann und Duell (Zietemann und Duell, 2010). Dabei wurde der Patienten-Anteil der NSCLC-Gesamtpopulation, welcher eine systemische Erstlinientherapie erhalten hat, unabhängig von der Tumorhistologie berechnet. Aus diesem Grund gingen die Daten nicht in die Berechnung der Zielpopulation mit ein.

Der Mittelwert des Anteils der Patienten mit NSCLC, die für eine Erstlinientherapie in Frage kommen, beträgt 80,1% (Tabelle 3-R).

Tabelle 3-Q: Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/IV) mit Plattenepithelkarzinom in der Erstlinie

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil Erstlinientherapie
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
IMS Health, 2015 ^a (IMS Health, 2015)	Deutschland	Datenbank (2015)	249	NSCLC im Stadium IIIB/IV mit Plattenepithelhistologie	71,1%
LENS Studie, 2015 (deutsche Patienten der Kohorte I) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015)	Deutschland	Beobachtungsstudie (2009-2014)	74	NSCLC im Stadium IIIB/IV mit Plattenepithelhistologie	89,2%
<u>Zusätzlich dargestellte Daten</u>					
Zietemann und Duell 2010 (Zietemann und Duell, 2010)	Deutschland	Prospektive NIS (2003-2008)	439 ^b	Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV	92,3 % ^c
^a Zeitpunkt der Erhebung des Tumorstadiums unbekannt ^b 519 Patienten minus 80 Patienten, die an ein anderes Zentrum überwiesen wurden. ^c 405 von 439 Patienten. LENS: Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC, NIS: Nicht-interventionelle Studie; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)					

Tabelle 3-R: Anteil der NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der Erstlinie – Mittelwert aus den angegebenen Quellen

Therapielinie	Anteil der Patienten in der Erstlinie
	Mittelwert
Erstlinientherapie	80,1%
NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)	

Quellen: (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015; IMS Health, 2015)

Betrachtung der Plattenepithelkarzinom-Patienten aus der Erstlinie im Hinblick auf die Zweitlinientherapie

In Tabelle 3-S ist der Anteil der Patienten mit NSCLC mit Plattenepithelkarzinom angegeben, der eine palliative Zweitlinientherapie erhalten könnte. Diese Daten sind einer prospektiven NIS (Zietemann und Duell, 2011) und einer Datenbank (IMS Health, 2015) entnommen. Zusätzlich werden Daten aus der LENS Studie (Kohorte II) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015) dargestellt. Es besteht jedoch Unklarheit bezüglich des Anteils der

Patienten mit bzw. ohne Progress und ob Patienten mit einer Erhaltungstherapie eingeschlossen wurden.

Der Mittelwert des Anteils der Patienten mit NSCLC, der für eine Zweitlinientherapie in Frage kommt, beträgt 34,9%(Tabelle 3-T).

Tabelle 3-S: Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/IV) mit Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinie

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil Zweitlinie
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
IMS Health, 2015 ^a (IMS Health, 2015)	Deutschland	Datenbank (2015)	177	NSCLC im Stadium IIIB/IV mit Plattenepithelhistologie in der Erstlinie	22,0%
Zietemann und Duell, 2011 (Zietemann und Duell, 2011)	Deutschland	Prospektive NIS (2003-2010)	109	NSCLC im Stadium IIIB/IV mit Plattenepithelhistologie in der Erstlinie	47,7%
<u>Zusätzlich dargestellte Daten</u>					
LENS Studie, 2015 (deutsche Patienten der Kohorte II) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015)	Deutschland	Beobachtungsstudie (2009-2014)	121	NSCLC im Stadium IIIB/IV mit Plattenepithelhistologie; Patienten, die eine systemische Zweitlinientherapie begannen	ECOG-PS 0-1: 76,9% ECOG-PS 2: 20,7%
^a Zeitpunkt der Erhebung des Tumorstadiums unbekannt ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LENS: Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC; NIS: Nicht-interventionelle Studie; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)					

Tabelle 3-T: Anteil der NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinie – Mittelwert aus den angegebene Quellen

Therapielinie	Anteil der Patienten in der Zweitlinie
	Mittelwert
Zweitlinientherapie	34,9%
NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)	

Quellen: (Zietemann und Duell, 2011; IMS Health, 2015)

Betrachtung der Plattenepithelkarzinom-Patienten in der Zweitlinie im Hinblick auf die vorherige palliative Erstlinientherapie

Zur Bestimmung der Patienten in der Zweitlinientherapie, die bereits eine palliative Erstlinienchemotherapie erhalten haben, wurde die Versorgungssituation betrachtet. Dazu wurden die Daten von IMS Health 2015 (IMS Health, 2015) und der LENS Studie (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015) verwendet (Tabelle 3-U). Diese ergaben, dass 100% der Zweitlinienpatienten mit NSCLC mit Plattenepithelhistologie eine palliative Chemotherapie-Vorbehandlung erhalten haben (Tabelle 3-V).

Tabelle 3-U: Anteil der Patienten mit vorheriger palliativer Erstlinienchemotherapie an Plattenepithelkarzinom-Patienten in der Zweitlinie

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Erstlinienchemotherapie
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
IMS Health, 2015 ^a (IMS Health, 2015)	Deutschland	Datenbank (2015)	39	NSCLC im Stadium IIIB/IV mit Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinienbehandlung	100,0%
LENS Studie, 2015 (deutsche Patienten der Kohorte I) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015)	Deutschland	Beobachtungsstudie (2009-2014)	74	NSCLC im Stadium IIIB/IV und Plattenepithelhistologie, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	100,0%
^a Zeitpunkt der Erhebung des Tumorstadiums unbekannt					
LENS: Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC , NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)					

Tabelle 3-V: Anteil der Patienten mit vorheriger Erstlinienchemotherapie an Plattenepithelkarzinom-Patienten in der Zweitlinie

Therapielinie	Anteil der Patienten mit Erstlinienchemotherapie
	Mittelwert
Zweitlinientherapie	100,0%

Quellen: (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015; IMS Health, 2015)

Verteilung der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS

Die ECOG-PS-Anteile an NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/IV) mit Plattenepithelhistologie in Zweitlinientherapie nach vorangegangener Erstlinienchemotherapie sind aus einer Datenbank und einer retrospektiven Studie (LENS, Kohorte II) bestimmt worden (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015; IMS Health, 2015) (Tabelle 3-W).

In Tabelle 3-X wird deutlich, dass im Mittel 59,0% der Patienten einen ECOG-PS 0 oder 1 haben. Der Mittelwert des Anteils der Patienten mit ECOG-PS 2-4 beträgt 41,0%.

Tabelle 3-W: Anteil der NSCLC-Patienten (Stadium IIIB/ IV) mit Plattenepithelkarzinom, Zweitlinientherapie mit Chemotherapie-Vorbehandlung nach ECOG-PS

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	ECOG-PS
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
IMS Health, 2015 ^a (IMS Health, 2015)	Deutschland	Datenbank (2015)	39	NSCLC, Stadium IIIB/IV, Plattenepithelkarzinom, Zweitlinientherapie mit Chemotherapie-Vorbehandlung	ECOG-PS 0-1: 41,0% ECOG-PS 2-4 ^b : 59,0%
LENS Studie, 2015 (deutsche Patienten der Kohorte II) (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015)	Deutschland	Beobachtungsstudie (2009-2014)	121	NSCLC im Stadium IIIB/IV mit plattenepithelialer Histologie; Patienten, die eine systemische Zweitlinientherapie begannen	ECOG-PS 0-1: 76,9 % ECOG-PS 2-4 ^c : 23,1 %
^a Zeitpunkt der Erhebung des Tumorstadiums unbekannt ^b Für die ECOG-PS 3-4 wurden keine Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Afatinib registriert ^c Es wird davon ausgegangen, dass die restlichen Patienten einen ECOG-PS 2-4 haben. Der ECOG-PS aus der LENS Studie bezieht sich auf den Zeitpunkt der Diagnose von NSCLC im Stadium IIIB/IV. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LENS: Leading the Evaluation of Non-squamous and Squamous NSCLC, NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)					

Tabelle 3-X: Anteil der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS geschätzt für Deutschland - Mittelwert aus den angegebenen Quellen

ECOG-PS	Anteil der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS
	Mittelwert
ECOG-PS 0-1	59,0%
ECOG-PS 2-4	41,0%
Summe	100,0%
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)	

Quellen: (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015; IMS Health, 2015)

Anteil der GKV-Patienten

Die Anzahl der GKV-Versicherten und der deutschen Gesamtbevölkerung für das Jahr 2014 sind in Tabelle 3-Y dargestellt.

Tabelle 3-Y: Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung

	2014
Gesamtbevölkerung in Deutschland	81.197.000
GKV-Versicherte	70.290.000
Anteil GKV-Versicherte	86,6%
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Quelle: (Bundesministerium für Gesundheit, 2015; Statistisches Bundesamt, 2015),

Herleitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-Z werden alle bislang zusammengetragenen Erkenntnisse zusammengeführt und die zu erwartende Größe der Zielpopulation ermittelt. Hierzu wurde von der Spanne aller Patienten mit Lungenkarzinom, die in 2016 behandelt werden könnten, ausgegangen (siehe Tabelle 3-J). Es wurden auf jeder Stufe die jeweiligen Anteile der Kriterien zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen und mit dem sich ergebenden Mittelwert der Vorstufe multipliziert.

Tabelle 3-Z: Herleitung der Zielpopulation anhand der Prävalenzen und der errechneten Subpopulationen für das Jahr 2016

Variable/Population	Anteile (Mittelwert in %)	Anzahl der Patienten (Minimum und Maximum)	Anteil/ Kommentar/ Referenz
1.) 2016 in Deutschland behandelbare Patienten mit jedwedem Bronchialkarzinom		113.506-124.631	Hochrechnung für das Jahr 2016 berechnet auf Basis der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz (Eigene Berechnungen)
2.) Anteil von 1.) – NSCLC	81,3%	92.279-101.324	(Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; Tumorregister München, 2015a; Tumorregister München, 2015b)
3.) Anteil von 2.) – Stadium IIIB/IV	58,6%	54.084-59.385	(Boch et al., 2013; Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; IMS Health, 2015)
4.) Anteil von 3.) – Histologie Plattenepithelkarzinom	29,0%	15.684-17.222	(Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015; IMS Health, 2015)
5.) Anteil von 4.) – Palliative Erstlinientherapie	80,1%	12.569-13.801	(Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015; IMS Health, 2015)
6.) Anteil von 5.) – Palliative Zweitlinientherapie	34,9%	4380-4810	(Zietemann und Duell, 2011; IMS Health, 2015)

Variable/Population	Anteile (Mittelwert in %)	Anzahl der Patienten (Minimum und Maximum)	Anteil/ Kommentar/ Referenz
7.) Anteil von 6.) – mit palliativer Erstlinienchemotherapie (Zielpopulation)	100,0%	4380-4810	(Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015; IMS Health, 2015)
8.) Anteil von 7.) Patienten, mit ECOG-PS 0-1 und ECOG-PS 2-4	59,0% 41,0%	2583-2836 1798-1974	(Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2015; IMS Health, 2015)
9.) Anteil von 7.) GKV-Zielpopulation	86,6%	3793-4165	(Bundesministerium für Gesundheit, 2015; Statistisches Bundesamt, 2015)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)			

Somit ergibt sich für alle in Deutschland diagnostizierten Lungenkrebspatienten, die gemäß Zulassung von Afatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, eine Spanne von geschätzten 3793-4165 Patienten in der GKV-Zielpopulation (Tabelle 3-AA).

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

	Minimum	Maximum
GKV- Zielpopulation (Gesamt)	3793	4165
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

3.2.5 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. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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 [®] , (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016b)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet	ECOG-PS 0–1: beträchtlich ECOG-PS 2–4: nicht quantifizierbar	3793-4165
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)			

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.

Aus der klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verbesserung der aus Patientensicht wichtigen Endpunkte PFS, Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate [DCR]), schwerwiegende Symptomatik und Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen resultiert nach der Anforderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für die Patienten der Zielpopulation mit einem ECOG-PS 0–1 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Afatinib gegenüber Erlotinib.

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass der Behandlungseffekt von Afatinib bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 nicht auf Patienten mit einem ECOG-PS 2-4 übertragbar ist. Deshalb geht BI in dieser Population von einem Anhaltspunkt für einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** von Afatinib gegenüber BSC aus.

Deshalb entspricht die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der Anzahl aller Patienten der Zielpopulation von Afatinib.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Für die Beschreibung der Erkrankung in Abschnitt 3.2.1 wurden überwiegend relevante Leitlinien für das Lungenkarzinom herangezogen (Goeckenjan et al., 2010; Reck et al., 2014; Ettinger et al., 2016; Griesinger et al., 2016). Des Weiteren wurde für Abschnitt 3.2.1 und für Abschnitt 3.2.2 Sekundärliteratur sowie Fachliteratur aus relevanten Dokumenten wie z. B. dem Clinical Overview und der Studienpublikation der LUX-Lung 8 Studie (Soria et al., 2015) verwendet.

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4

Für die Literaturrecherche zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms in Abschnitt 3.2.3 sowie insbesondere der Subpopulationen in Deutschland in Abschnitt 3.2.4 wurde analog der Methode, welche im Nutzenbewertungsdossier von Afatinib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013) beschrieben ist, vorgegangen. Dafür wurden sowohl die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur als auch Daten der Krebsregister, veröffentlichter und weiterer zur Verfügung stehender Berichte analysiert. Alle Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie des Lungenkarzinoms bewertet.

Für die Identifikation von Prävalenz- und Inzidenzdaten sowie für die zukünftige Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit wurden die Internetseiten des RKI (Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten, 2015) sowie der International Agency for Research in Cancer (International Agency for Research in Cancer, 2015) konsultiert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Accord Healthcare Limited. 2014. Fachinformation Docetaxel Accord® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2014 (Data on File)
- [2] Alberta Health Services. 2013. Non-small cell lung cancer stage IV. Verfügbar: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf> [Aufgerufen am 06.10.2015].
- [3] Ang, Y. L., Tan, H. L. & Soo, R. A. 2015. Best practice in the treatment of advanced squamous cell lung cancer. *Ther Adv Respir Dis*, 9 (5), 224-35.
- [4] Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren & Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister. 2014. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. Verfügbar: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [5] Azzoli, C. G., Temin, S. & Giaccone, G. 2012. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Oncol Pract*, 8 (1), 63-6.
- [6] Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., et al. 2013. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*, 3 (4).
- [7] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013. Afatinib (Giotrif®). Modul 3A - EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Stand: 14.11.2013). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-401/2013-11-14_Modul3A_Afatinib.pdf [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [8] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015. Clinical Trial Report (OS Analysis): LUX-Lung 8; A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. Document Number: c02992013-01. (Data on file) 26.05.2015.
- [9] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016a. Schätzung der Inzidenzen (2013-2021) und 5-Jahres-Prävalenzen (2012-2021) des Lungenkarzinoms in Deutschland. (Data on file) 06.04.2016.
- [10] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016b. Fachinformation Giotrif® 40 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: März 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/>.
- [11] Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., et al. 2015. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 373 (17), 1627-39.
- [12] Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., et al. 2015. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 373 (2), 123-35.
- [13] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2015. Nivolumab (Nivolumab BMS®). Modul 3B - Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen (Stand: 12.08.2015). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12_Modul3B_Nivolumab.pdf [Aufgerufen am 16.11.2015].

- [14] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2016. Fachinformation Opdivo[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Nivolumab). Stand: April 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 21.04.2016].
- [15] Bundesministerium für Gesundheit. 2015. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln 2014 - Stand Juni 2015. Verfügbar: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf [Aufgerufen am 02.12.2015].
- [16] Cancer Genome Atlas Research Network 2012. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*, 489 (7417), 519-25.
- [17] Cetin, K., Ettinger, D. S., Hei, Y. J., et al. 2011. Survival by histologic subtype in stage IV nonsmall cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol*, 3, 139-48.
- [18] Ciuleanu, T., Stelmakh, L., Cicens, S., et al. 2012. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 13 (3), 300-8.
- [19] Clark, G. M., Zborowski, D. M., Culbertson, J. L., et al. 2006a. Clinical utility of epidermal growth factor receptor expression for selecting patients with advanced non-small cell lung cancer for treatment with erlotinib. *J Thorac Oncol*, 1 (8), 837-46.
- [20] Clark, G. M., Zborowski, D. M., Santabarbara, P., et al. 2006b. Smoking history and epidermal growth factor receptor expression as predictors of survival benefit from erlotinib for patients with non-small-cell lung cancer in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *Clin Lung Cancer*, 7 (6), 389-94.
- [21] Dacic, S., Flanagan, M., Cieply, K., et al. 2006. Significance of EGFR protein expression and gene amplification in non-small cell lung carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 125 (6), 860-5.
- [22] de Marinis, F., Rossi, A., Di Maio, M., et al. 2011. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Italian Association of Thoracic Oncology (AIOT) clinical practice guidelines. *Lung Cancer*, 73 (1), 1-10.
- [23] Dempke, W. C., Suto, T. & Reck, M. 2010. Targeted therapies for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 67, 257-74.
- [24] Detterbeck, F. C., Boffa, D. J. & Tanoue, L. T. 2009. The new lung cancer staging system. *Chest*, 136, 260-71.
- [25] Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. 2015. ICD-10-WHO Version 2016 - Kapitel II Neubildungen (C00-D48). Verfügbar: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2016/chapter-ii.htm> [Aufgerufen am 30.10.2015].
- [26] Eli Lilly Nederland B.V. 2016a. Fachinformation Cyramza[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ramucirumab). Stand: Januar 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 07.03.2016].
- [27] Eli Lilly Nederland B.V. 2016b. Fachinformation Portrazza[®] 800 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Necitumumab). Stand: Februar 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 31.03.2016].

- [28] Ettinger, D. S., Wood, D. E., Akerley, W., et al. 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2016 Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [29] Fossella, F. V., DeVore, R., Kerr, R. N., et al. 2000. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol*, 18 (12), 2354-62.
- [30] Fossella, F. V. 2002. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 3 (Suppl 2), S23-8.
- [31] Garassino, M. C., Martelli, O., Broggin, M., et al. 2013. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 14 (10), 981-8.
- [32] Garon, E. B., Ciuleanu, T.-E., Arrieta, O., et al. 2014. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 384 (9944), 665-73.
- [33] Gately, K., Forde, L., Cuffe, S., et al. 2014. High coexpression of both EGFR and IGF1R correlates with poor patient prognosis in resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 15 (1), 58-66.
- [34] 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.
- [35] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach §35a SGB V, Vorgang: 2015-B-063 Nivolumab.
- [36] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 (Suppl 2), e1-164.
- [37] 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.
- [38] Goss, G. D. & Spaans, J. N. 2016. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in the Management of Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Oncologist*, 21 (2), 205-13.
- [39] Gridelli, C., Ardzizoni, 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, 419-26.
- [40] Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., et al. 2016. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: Februar 2016. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2016].
- [41] Hall, P. E., Spicer, J. & Popat, S. 2015. Rationale for targeting the ErbB family of receptors in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung. *Future Oncol*, 11 (15), 2175-91.

- [42] Hanahan, D. & Weinberg, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144 (5), 646-74.
- [43] Hecht, S. S. 1999. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91 (14), 1194-210.
- [44] Heigener, D. F., Deppermann, K.-M., Sebastian, M., et al. 2011. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Aktueller Algorithmus. *Onkologe*, 17, 679-683.
- [45] Hirsch, F. R., Varella-Garcia, M., Bunn, P. A., Jr., et al. 2003. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*, 21 (20), 3798-807.
- [46] Hirsh, V. 2015. Next-Generation Covalent Irreversible Kinase Inhibitors in NSCLC: Focus on Afatinib. *BioDrugs*, 29 (3), 167-83.
- [47] IMS Health 2015. Assessment of Patient Population with NSCLC by Stage, Histology, Lines of Therapy and ECOG-PS in Germany based on IMS® Oncology Analyzer. (Data on file) DD.Q3.2015.
- [48] International Agency for Research in Cancer. 2015. GLOBOCAN 2012: Country Fast Stat - Germany. Verfügbar: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx# [Aufgerufen am 30.09.2015].
- [49] Jaiswal, B. S., Kljavin, N. M., Stawiski, E. W., et al. 2013. Oncogenic ERBB3 mutations in human cancers. *Cancer Cell*, 23 (5), 603-17.
- [50] Jänne, P. A. & Johnson, B. E. 2006. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*, 12 (14 Pt 2), 4416s-20s.
- [51] Ji, H., Zhao, X., Yuza, Y., et al. 2006. Epidermal growth factor receptor variant III mutations in lung tumorigenesis and sensitivity to tyrosine kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (20), 7817-22.
- [52] Kan, Z., Jaiswal, B. S., Stinson, J., et al. 2010. Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers. *Nature*, 466 (7308), 869-73.
- [53] Kawaguchi, T., Ando, M., Asami, K., et al. 2014. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol*, 32 (18), 1902-8.
- [54] Keating, G. M. 2014. Afatinib: a review of its use in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Drugs*, 74 (2), 207-21.
- [55] Kim, E. S., Hirsh, V., Mok, T., et al. 2008. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*, 372 (9652), 1809-18.
- [56] Lawrence, M. S., Stojanov, P., Polak, P., et al. 2013. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*, 499 (7457), 214-8.
- [57] Lee, H. J., Xu, X., Choe, G., et al. 2010. Protein overexpression and gene amplification of epidermal growth factor receptor in nonsmall cell lung carcinomas: Comparison of four commercially available antibodies by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization study. *Lung Cancer*, 68 (3), 375-82.
- [58] Lee, J. K., Hahn, S., Kim, D. W., et al. 2014. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA*, 311 (14), 1430-7.

- [59] Lee, Y., Shim, H. S., Park, M. S., et al. 2012. High EGFR gene copy number and skin rash as predictive markers for EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with advanced squamous cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res*, 18 (6), 1760-8.
- [60] Leon, L. & Lee, G. 2012. Comparative efficacy and safety of erlotinib in non-small cell lung cancer of squamous cell and adenocarcinoma histology in the Phase 3 NCIC CTG BR.21 and SATURN (BO18192) Trials. 37th European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 8.-12.11.2014 Vienna, Austria. Abst 1277p.
- [61] 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.
- [62] McCannon, J. & Temel, J. 2012. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. *J Support Oncol*, 10 (1), 1-9.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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, 649-55.
- [66] 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.
- [67] Peters, S., Zimmermann, S. & Adjei, A. A. 2014. Supplement: Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev*, 40 (8), 917-26.
- [68] Pirker, R., Pereira, J. R., Szczesna, A., et al. 2009. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*, 373 (9674), 1525-31.
- [69] Reck, M., Popat, S., Reinmuth, N., et al. 2014. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25 (Suppl 3), iii27-iii39.
- [70] Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=1EE27F1BAD2FD5463BC527C76A67923.2_cid290?_blob=publicationFile [Aufgerufen am 06.04.2016].
- [71] Robert Koch-Institut und Zentrum für Krebsregisterdaten. 2015. Datenbankabfrage Lunge (C33-C34) - Inzidenz, Mortalität, Prävalenz, Überleben. Datenstand: 17.12.2015. Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [Aufgerufen am 04.04.2016].
- [72] Roche Registration Limited. 2016. Fachinformation Tarceva® 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: Januar 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 07.03.2016].

- [73] Sasaki, H., Kawano, O., Endo, K., et al. 2007. EGFRvIII mutation in lung cancer correlates with increased EGFR copy number. *Oncol Rep*, 17 (2), 319-23.
- [74] 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.
- [75] 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, 02.-06.11.2013 Dublin, Ireland. Poster presentation: PCN 29.
- [76] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2014. Management of lung cancer. A national clinical guideline. Stand: Februar 2014. Verfügbar: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf> [Aufgerufen am 06.10.2015].
- [77] Sebastian, M., Schmittel, A. & Reck, M. 2014. First-line treatment of EGFR-mutated nonsmall cell lung cancer: critical review on study methodology. *Eur Respir Rev*, 23 (131), 92-105.
- [78] Seo, J.-S., Ju, Y. S., Lee, W.-C., et al. 2012. The transcriptional landscape and mutational profile of lung adenocarcinoma. *Genome Res*, 22 (11), 2109-19.
- [79] Shepherd, F. A., Dancey, J., Ramlau, R., et al. 2000. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 18 (10), 2095-103.
- [80] 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.
- [81] Shigematsu, H., Lin, L., Takahashi, T., et al. 2005. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*, 97 (5), 339-46.
- [82] 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.
- [83] Soria, J.-C., Felip, E., Cobo, M., et al. 2015. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16 (8), 897-907.
- [84] Soung, Y. H., Lee, J. W., Kim, S. Y., et al. 2006. Somatic mutations of the ERBB4 kinase domain in human cancers. *Int J Cancer*, 118 (6), 1426-9.
- [85] Statistisches Bundesamt. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Variante 1 - W1 AG. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?blob=publicationFile> [Aufgerufen am 11.11.2014].
- [86] Statistisches Bundesamt. 2015. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand vom 31.12.2014. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=8E82A18572F643BE54C0479055498A35.cae3 [Aufgerufen am 02.12.2015].
- [87] Thatcher, N., Hirsch, F. R., Luft, A. V., et al. 2015. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 16 (7), 763-74.

- [88] Thomas, M., Gatzemeier, U., Goerg, R., et al. 2000. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie*, (54), 361-71.
- [89] Travis, W. D. 2011. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*, 32 (4), 669-92.
- [90] Tumorregister München. 2015a. Tumorstatistik: Basisstatistiken (C33, C34: Nichtkleinzell. BC); Datenbankexport 30.12.2014. Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf [Aufgerufen am 30.09.2015].
- [91] Tumorregister München. 2015b. Tumorstatistik: Basisstatistiken (C33, C34: Kleinzell. BC); Datenbankexport 30.12.2014. Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34s_G.pdf [Aufgerufen am 05.11.2015].
- [92] Tumorregister München. 2015c. Tumorstatistik: Überleben (C33, C34: Nichtkleinzell. BC); Datenbankexport 30.12.2014. Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf [Aufgerufen am 30.09.2015].
- [93] Weinstein, I. B. & Joe, A. 2008. Oncogene addiction. *Cancer Res*, 68 (9), 3077-80; discussion 3080.
- [94] World Health Organization. 2015. National Cancer Control Programmes: policies and managerial guidelines. Verfügbar: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> [Aufgerufen am 07.10.2015].
- [95] Yi, E. S., Harclerode, D., Gondo, M., et al. 1997. High c-erbB-3 protein expression is associated with shorter survival in advanced non-small cell lung carcinomas. *Mod Pathol*, 10 (2), 142-8.
- [96] Zhao, N., Zhang, X. C., Yan, H. H., et al. 2014. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer*, 85 (1), 66-73.
- [97] Zietemann, V. & Duell, T. 2010. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*, 68 (2), 273-7.
- [98] 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, 70-7.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Zusammenfassung des Abschnitts 3.3

Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, 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 mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Afatinib (Giotrif [®])	Alle (ECOG-PS 0-4)	34.402,68 €
Vergleichstherapien		
Docetaxel	ECOG-PS 0-1	24.863,83 €
Erlotinib (Tarceva [®])	ECOG-PS 0-1	32.408,84 €
BSC	ECOG-PS 2-4	82.125,00 €
BSC: Best Supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)		

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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich

begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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 (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Afatinib (Giotrif®, [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG PS 0-4)	Kontinuierlich 1 x täglich <i>per os</i>	365	365
<u>Vergleichstherapien</u>				
Docetaxel (Docetaxel Accord®, [Accord Healthcare Limited, 2014])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	1 x pro 21-Tage-Zyklus Docetaxel 75 mg/m ² KOF als Infusion am Tag 1	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Erlotinib (Tarceva®, [Roche Registration Limited, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	Kontinuierlich 1 x täglich <i>per os</i>	365	365
BSC	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 2-4)	Kontinuierlich	365	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p>				

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 zum zu bewertenden Arzneimittel Afatinib sowie den ZVT basieren auf den Vorgaben der aktuellen Fachinformationen im jeweiligen Indikationsgebiet (Accord Healthcare Limited, 2014; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016; Roche Registration Limited, 2016).

Bei einer Anwendung in Therapiezyklen wird folgende Annahme für die Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr getroffen: Die maximal mögliche Zahl an Behandlungszyklen (gerundeter Wert) wird durch Division von 365 Tagen durch die Zykluslänge in Tagen errechnet. Pro Behandlung wird wiederum die Anzahl der Applikationstage pro Zyklus herangezogen.

Definition der Behandlungsdauer

Die Definition der zu vergleichenden Behandlungsdauern erfolgt auf Basis der Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016) und der ZVT (Accord Healthcare Limited, 2014; Roche Registration

Limited, 2016). Da in keiner der Fachinformationen eine exakte Therapiedauer angegeben wird, werden die Kalkulationen der Kosten für alle Arzneimittel standardmäßig auf eine Therapiedauer von einem Jahr (365 Tage) durchgeführt. Diese Unabhängigkeit von individuellen Überlebenszeiten der einzelnen Patienten unter den verschiedenen Therapien ermöglicht eine gewisse Vergleichbarkeit der Therapiekosten. Bei Zyklusapplikationen wird für die Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr die Division von 365 Tagen durch die Dauer des Zyklus in Tagen als maximal mögliche Behandlungen und für die Behandlungstage pro Behandlung die Anzahl der Infusionstage pro Zyklus genommen.

Zur Beurteilung der Behandlungsdauer von BSC liegen keine verfügbaren Informationen vor, daher wird ein kontinuierlicher Behandlungsmodus zugrunde gelegt. Demnach wird von einer mindestens einmal täglichen BSC-Leistung bis zum Tode ausgegangen, die dem Patienten gemäß § 37b Sozialgesetzbuch (SGB) V (1) zusteht: „Versicherte mit einer nicht heilbaren, fortschreitenden und weit fortgeschrittenen Erkrankung bei einer zugleich begrenzten Lebenserwartung, die eine besonders aufwändige Versorgung benötigen, haben Anspruch auf spezialisierte ambulante Palliativversorgung“ (Bundesministerium der Justiz, 1988). Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, handelt es sich insbesondere um Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2 (IMS Health, 2015). Entsprechend der ECOG-PS-Definition sind diese Patienten nicht in der Lage, sich selbstständig zu verpflegen und benötigen eine umfassende Pflege. Sie sind zu mehr als 50% des Wachseins bettlägerig (Oken et al., 1982).

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, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe 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	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
Afatinib (Giotrif®, [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-4)	Kontinuierlich 1 x täglich <i>per os</i>	365
<u>Vergleichstherapien</u>			
Docetaxel (Docetaxel Accord®, [Accord Healthcare Limited, 2014])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	1 Zyklus=21 Tage 1 x pro Zyklus Docetaxel 75 mg/m ² KOF als Infusion am Tag 1	17
Erlotinib (Tarceva®, [Roche Registration Limited, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	Kontinuierlich 1 x täglich <i>per os</i>	365
BSC	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 2-4)	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p>			

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 in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Afatinib (Giotrif [®] , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-4)	365	1 x 40,00 mg ¹	365,00 DDD (365 Tabletten)
<u>Vergleichstherapien</u>				

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	17	1 x 141,75 mg	374,77 DDD (17 Durchstechflaschen mit 160 mg)
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	365	1 x 150,00 mg	438,00 DDD (365 Tabletten)
BSC	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 2-4)	365	1 x täglich	365 Tage / Patient
<p>¹ Die Startdosis von Afatinib beträgt 40 mg. Eine Dosisreduktion auf 30 mg bzw. 20 mg ist 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 drei Wochen gut vertragen haben, möglich (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016).</p> <p>BSC: Best Supportive Care; DDD: Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p>				

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 des zu bewertenden Arzneimittels und 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 definierten Tagesdosis (DDD, Defined Daily Dose) für die betrachteten Arzneimittel. Hierbei wird auf die amtlichen ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch)-/DDD-Klassifikationen zurückgegriffen, die über das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bereitgestellt werden (Wissenschaftlicher Dienst der AOK (WIdO), 2014). Die durchschnittlich eingesetzten Dosierungen werden dabei auf die offiziellen DDD umgerechnet, indem die errechnete, durchschnittliche Arzneimitteldosis durch die Dosis der DDD dividiert wird.

Bei Arzneimitteln, die nach Körperoberfläche (KOF) patientenindividuell dosiert werden, wurde die durchschnittliche KOF auf der Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois und den Angaben des Mikrozensus 2013 zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht errechnet. Auf Basis des Mikrozensus 2013 (Statistisches Bundesamt, 2013) liegt die durchschnittliche Körpergröße in der Altersgruppe über 18 Jahre bei 172 cm. Das durchschnittliche Körpergewicht wird mit 76,3 kg angegeben.

Über die Formel nach Du Bois und Du Bois ($\text{Körpergewicht [in kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [in cm]}^{0,725} \times 0,007184$) (Du Bois und Du Bois, 1989) ergibt sich somit die durchschnittliche KOF von $1,89 \text{ m}^2$.

Unter Anwendung dieser KOF ergeben sich für die Berechnungen von Afatinib und den Vergleichstherapien Docetaxel und Erlotinib folgende Dosisberechnungen:

Afatinib

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016):

- Afatinib 40 mg kontinuierlich täglich *per os*

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich $365 \times 40 \text{ mg} = 14.600 \text{ mg}$ Afatinib.

Bei einer offiziellen DDD für Afatinib von 40 mg ergeben sich 365,00 DDD pro Jahr.

Docetaxel

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformationen lautet (Accord Healthcare Limited, 2014):

- Docetaxel 75mg/m² KOF als Infusion an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus (21 Tage)

Als durchschnittlicher Verbrauch pro Zyklus ergeben sich somit 141,75 mg (75 mg/m² x 1,89 m²) Docetaxel. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von 17 x 141,75 mg = 2409,75 mg Docetaxel.

Bei einer offiziellen DDD für Docetaxel von 6,43 mg ergeben sich 22,00 DDD pro Zyklus bzw. 374,77 DDD pro Jahr.

Erlotinib

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (Roche Registration Limited, 2016):

- Erlotinib 150 mg kontinuierlich täglich *per os*

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich somit 365 x 150 mg = 54.750 mg Erlotinib.

Bei einer offiziellen DDD für Erlotinib von 125 mg ergeben sich 438,00 DDD pro Jahr.

BSC

Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015). Daher wird davon ausgegangen, dass einmal täglich eine BSC-Leistung im Rahmen der speziellen ambulanten palliativen Versorgung (SAPV) gemäß § 37b SGB V anfällt.

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. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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 pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>		
Afatinib (Giotrif [®] , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016])	2797,37 € 28 Filmtabletten à 40 mg	2639,11 € (1,77 € ¹ ; 156,49 € ²)
<u>Vergleichstherapien</u>		
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	1396,73 € 1 Durchstechflasche à 160 mg	1329,20 € (1,77 € ¹ ; 65,76 € ²)
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2016])	2887,67 € 30 Filmtabletten à 150 mg	2663,74 € (1,77 € ¹ ; 222,16 € ²)
BSC	Tagessatz vollständige spezielle ambulante palliative Versorgung (SAPV): 225,00 €	225,00 €
¹ Rabatt nach § 130 SGB V ² Rabatt nach § 130a SGB V ³ Quelle: (Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, 2012) BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB; Sozialgesetzbuch		

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

Die Kosten je Packung in Tabelle 3-6 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 01.03.2016 (Lauer-Fischer GmbH, 2016). Es wurde bei den Originalpräparaten die größte Packungsgröße bzw. bei parenteral zu verabreichenden 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 & Deutscher Apothekerverband e. V., 2014). Re- oder Parallelimporte wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
→Apothekenabschlag von 1,77 €Arzneimittel
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
→Rabatt des pU = 7% auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer
- Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V
→Preismoratorium von 01.08.2010 bis 31.12.2017
- Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V
→Generika-Rabatt

Für das Anwendungsgebiet der Behandlung mit Afatinib bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet, wurde im Rahmen der G-BA-Beratung am 29.07.2015 durch den G-BA festgelegt, dass für Patienten, bei denen eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, BSC als ZVT gilt. Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die spezielle ambulante palliative Versorgung dient dazu, dem Patienten bis zum Tode ein menschenwürdiges Leben zu ermöglichen und dessen soziales Umfeld zu unterstützen. Dies kann durch „[...] spezialisierte palliativärztliche und palliativpflegerische Beratung [...] bis hin zu einem umfassenden, individuellen Unterstützungsmanagement“ reichen (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, 2015). Diese Maßnahmen sind hoch individuell, daher ist die Kostenschätzung der BSC-Leistungen nur pauschal möglich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass BSC-Leistungen vor allem von Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und ggf. 2 in Anspruch genommen werden, sodass ein vergleichsweise hoher Versorgungs- und Pflegeaufwand besteht. Entsprechend der ECOG-PS-Definition sind diese Patienten nicht in der Lage, sich selbständig zu verpflegen und benötigen eine umfassende Betreuung. Sie sind zu mehr als 50% des Wachseins bettlägerig.

Da die SAPV-Vergütung in Deutschland regional, individuell zwischen Krankenkassen und der Palliativ-Care-Teams (PCT) geregelt ist, können nur die öffentlich zugänglichen Musterverträge zu Bezifferung der Kosten herangezogen werden. Beispielhaft wurde der Tagessatz der vollständigen SAPV gemäß § 37b SGB V mit 225,00 Euro der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein angesetzt. Dieser Tagessatz umfasst die vollständige ärztliche und pflegerische Versorgung sowie Beratungs- und Koordinationsleistungen, Hausbesuche, 24-Stunden-Rufbereitschaft, Evaluation und Dokumentation sowie sämtliche Leistungen des in § 5 Abs. 3 der SAPV-Richtlinie des G-BA aufgeführten Leistungskataloges (Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, 2012).

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 regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Afatinib (Giotrif [®] , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-4)	-	-	-
<u>Vom G-BA zur Wahl gestellte zweckmäßige Vergleichstherapien</u>				
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	<u>Prä- & Begleitmedikation:</u> Dexamethason 16mg/Tag, <i>per os</i>	3	51
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	-	-	-
BSC	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 2-4)	-	-	-
BSC: Best Supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)				

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.

Spezielle Begründungen zu einzelnen Leistungspunkten:

Afatinib, Erlotinib und BSC

Für Afatinib und Erlotinib und BSC sind keine regelhaften, zusätzlichen GKV-Leistungen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation bei Anwendung des Arzneimittels nötig (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016; Roche Registration Limited, 2016).

Docetaxel

Zubereitung Zytostatika-Infusionslösungen

Folgende Apothekenleistungen fallen unter einer Therapie mit Docetaxel pro Infusionslösung zusätzlich an:

Für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband e. V., 2014).

Ärztliche Leistungen

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.

Für eine Therapie mit Docetaxel ist folgende Pauschale relevant:

- GOP (Gebührenordnungsposition) 86516: Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumortherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten: „Onkologie-Vereinbarung“ (GKV-Spitzenverband & Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2016)

Prä- & Begleitmedikation

Folgende Prä- & Begleitmedikation fällt unter einer Therapie mit Docetaxel an (Accord Healthcare Limited, 2014):

- Dexamethason 16 mg pro Tag (z. B. 8 mg zweimal täglich) vor der Gabe von Docetaxel und an den beiden nachfolgenden Tagen.

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. Geben Sie, so

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. 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	Behandlungsmodus	Jahresdurchschnittsverbrauch	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Herstellung einer zytostatikhaltigen parenteralen Zubereitung pro Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	-	17		81,00 €
Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	-	4		Mittelwert: 193,94 € (135,93 €- 255,65 €)
Dexamethason (Dexamethason ratiopharm 8 mg Tablette)	16 mg/Tag, oral	102 Tabletten (2x8 mg/Tag)	123,05 € 100 Filmtabletten à 8 mg	112,42 € (¹ 1,77 € ² 8,86 €)
¹ Rabatt nach § 130 SGB V ² Rabatt nach § 130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch				

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

Spezielle Begründungen zu einzelnen Leistungspunkten:

Ärztliche Leistungen

Es wurden in allen 17 KV regionale Onkologie-Vereinbarungen mit unterschiedlichen Pauschalhöhen abgeschlossen (siehe Abschnitt 3.3.7). Die Pauschalen liegen dabei im folgenden Bereich:

- GOP 86516: 135,93 €- 255,65 €(Mittelwert 193,94 €)

Hilfstaxe

Nach der Hilfstaxe fallen bei der Zubereitung von zytostatikahaltigen parenteralen Therapien Zuschläge für die Herstellung von maximal 81,00 € pro applikationsfertige Zubereitung an (GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband e. V., 2014).

Prä- & Begleitmedikation

Die Angaben in Tabelle 3-8 berücksichtigen die aktuellen Apothekenabgabepreise je Packung abzüglich der gesetzlichen Rabatte nach § 130 Abs. 1 und § 130a SGB V gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 01.03.2016 (Lauer-Fischer GmbH, 2016).

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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>				
Afatinib (Giotrif®; [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-4)	-	-	-
<u>Vergleichstherapien</u>				
Docetaxel (Docetaxel Accord®, [Accord Healthcare Limited, 2014])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	Prä-& Begleitmedikation: Dexamethason 16 mg/Tag, oral	114,67 €	256.484,52 €-281.624,31 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1377,00 €	3.079.961,52 €-3.381.849,48 €
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	1.735.156,82 €-1.905.231,34 €
Erlotinib (Tarceva®, [Roche Registration Limited, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	-	-	-

BSC	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 2-4)	-	-	-
BSC: Best Supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)				

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 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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
<u>Zu bewertendes Arzneimittel</u>			
Afatinib (Giotrif [®] , [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-4)	34.402,68 €	130.504.466,56 € -143.296.096,39 €
<u>Vergleichstherapien</u>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	24.863,83 €	55.613.391,13 €- 61.064.437,60 €
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2016])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 0-1)	32.408,84 €	72.489.455,36 €- 79.594.639,60 €
BSC	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithelhistologie, das unter oder nach platinbasierter Chemotherapie fortschreitet (ECOG-PS 2-4)	82.125,00 € (225 €x 365Tage)	127.845.659,06 € -140.376.681,09 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)</p>			

Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro

Die Berechnung der oralen Therapien erfolgt tablettengenau auf Basis des rabattierten Packungspreises.

Bei der Berechnung der Infusionslösungen wurde immer die benötigte ganze Ampulle/Infusionslösung berücksichtigt.

Die Angabe der mg-Preise erfolgt jeweils auf zwei Dezimalstellen gerundet, die Berechnung der Infusions-, Zyklus- und Jahrestherapiekosten selbst berücksichtigt alle Dezimalstellen.

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 $365/28=14$ Packungen verbraucht. Pro Packung mit 28 Tabletten werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 2639,11 € in Rechnung gestellt, so dass sich als Jahrestherapiekosten für die Afatinib-Behandlung $(2639,11 \text{ €}/28) \times 365 = 34.402,68 \text{ €}$ ergeben.

Docetaxel

Docetaxel liegt als größte Packungseinheit in 160 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Docetaxel 8,31 € pro mg berechnet.

Bei einer Durchschnittsdosierung gemäß KOF werden pro Infusion 141,75 mg Docetaxel eingesetzt, somit wird pro Infusion eine Durchstechflasche à 160 mg verbraucht. Hieraus ergeben sich Kosten pro Infusion von $160,00 \text{ mg} \times 8,31 \text{ €/mg} = 1329,20 \text{ €}$. Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Docetaxel von $17 \times 1329,20 \text{ €} = 22.596,40 \text{ €}$.

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Docetaxel Kosten für die Prä- und Begleitmedikation mit Dexamethason 16 mg/Tag über drei Tage an. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Dexamethason ca. 1,12 € pro 8 mg Tablette berechnet. Daraus ergeben sich Kosten in Höhe von ungefähr 2,24 €/Tag. Die Fachinformation sieht die Medikation über drei Tage hinweg vor, sodass sich Gesamtkosten pro Patient in Höhe von 114,67 € pro Jahr ergeben.

Des Weiteren sind 1.377,00 € pro Jahr für die Zubereitung von zytostatikhaltigen parenteralen Therapien gemäß Hilfstaxe, zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung zu berücksichtigen. Daraus errechnen sich bei einer Docetaxel-Monotherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von $22.596,40 \text{ €} + 114,67 \text{ €} + 1377,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 24.863,83 \text{ €}$.

$22.596,40 \text{ €} + 114,24 \text{ €} + 1377,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 24.863,40 \text{ €}$

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. Pro Packung mit 30 Tabletten werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 2663,74 € in Rechnung gestellt, so dass sich als Jahrestherapiekosten für die Erlotinib-Behandlung $(2663,74 \text{ €}/30) \times 365 = 32.408,84 \text{ €}$ ergeben.

BSC

Die Behandlung mit BSC-Leistungen erfolgt patientenindividuell, daher wird beispielhaft die Tagespauschale für die vollständige spezielle ambulante Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein in Höhe von 225,00 € angesetzt. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 82.125 €.

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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Eine quantitative Einschätzung der zukünftigen Versorgungsanteile von Afatinib im neuen Anwendungsgebiet ist aufgrund einer sehr geringen Datenbasis, die sich aus der Befragung von wenigen Ärzten ergibt sowie eines sich durch neue Therapien verändernden Marktumfeldes, nicht adäquat zu leisten.

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, 2016).

Therapieabbrüche in den Patientengruppen

Bei onkologischen Erkrankungen kann eine Krankheitsprogression oder das Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen zum Therapieabbruch führen. Die Therapieabbruchraten aus der für Afatinib zulassungsrelevanten Studie LUX-Lung 8 betrug 20,2% (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015).

In der Studie LUX-Lung 8 lag die Therapieabbruchrate in der Afatinib-Gruppe etwas höher aber in derselben Größenordnung wie in der Kontrollgruppe unter Erlotinib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015).

Afatinib ist in vier Dosisstärken (20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg) verfügbar. Somit ist eine Dosisreduktion beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) möglich (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016).

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. Das Ausmaß der Bedeutung einer PFS-Verbesserung war abhängig vom Schweregrad der Symptome. Eine Verlängerung des PFS zusammen mit der Verbesserung der Symptome (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) war den Befragten am wichtigsten.

Im Rahmen einer weiteren Patientenpräferenzstudie wurde mittels eines Discrete Choice Experiments mit 211 erwachsenen NSCLC-Patienten im Stadium IV (UICC 7. Auflage) aus Deutschland gezeigt, dass aus Patientensicht die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors (PFS) sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen sind. Diese beiden Attribute haben damit die höchste Relevanz bei der Wahl zwischen den Therapieoptionen. Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten einer Therapie den Vorzug geben, welche die Belastung durch tumorassoziierte Symptome reduziert und die Zeit bis zum Fortschreiten des Tumors verlängert. Das Auftreten von UE wie Übelkeit und Erbrechen folgt nach diesen beiden Entscheidungskriterien, gefolgt von Hautausschlag, Durchfall (Diarrhö), Müdigkeit/Mattigkeit (Fatigue) und Art der Anwendung (siehe Abbildung 3-3) (Mühlbacher und Bethge, 2015).



Abbildung 3-3: Rangfolge von patientenrelevanten Entscheidungskriterien bei der Wahl einer Lungenkrebs-Therapie

Quelle: Eigene Darstellung

Zusammenfassend zeigen diese Patientenpräferenzstudien, dass aus Sicht der Patienten PFS und die Symptomkontrolle die bedeutendsten Kriterien bei der Wahl zwischen Therapiealternativen sind.

In der für Afatinib zulassungsrelevanten Studien LUX-Lung 8 konnte sowohl ein statistisch signifikantes besseres PFS sowie eine bessere Symptomkontrolle im Vergleich zu Erlotinib gezeigt werden (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.5) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015).

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 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zum Behandlungsmodus, der Anzahl von Behandlungen pro Patient pro Jahr, Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen und Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurden der jeweils aktuellsten Version der Fachinformation (verfügbar unter www.fachinfo.de) entnommen.

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.2

Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC-/DDD-Klassifikation, die auf der Internetseite des wissenschaftlichen Instituts der AOK (www.wido.de) veröffentlicht ist, entnommen worden.

Bei Arzneimitteln, 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.

Die Dosierungs-Angaben stammen aus den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapien.

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.3

Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise wurden per Online-Abruf über Lauer-Taxe online am 01.03.2016 anhand der Suchkriterien in Tabelle 3-BB ermittelt. Die Ergebnisse der Recherche werden mit diesem Modul eingereicht (Lauer-Fischer GmbH, 2016).

Tabelle 3-BB: Suchkriterien zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapien in der Lauer-Fischer Taxe

Produkt/Wirkstoff	Suchkriterium
Afatinib	Afatinib
Docetaxel	Docetaxel
Erlotinib	Erlotinib

Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V. Bei Mehrfachangebot (Generika) wurden die Präparate von Anbietern mit den jeweils günstigsten Apothekenpreisen ausgewählt, wie dies in der Hilfstaxe definiert ist (GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband e. V., 2014).

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.4

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen basieren auf der jeweils aktuellsten Fachinformation der Vergleichstherapien (verfügbar unter www.fachinfo.de). Die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen stammen aus der Hilfstaxe

(GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband e. V., 2014), während die Arzneimittelkosten für die zusätzlichen GKV-Leistungen auf den Apothekenabgabepreisen basieren, die mittels Online-Abruf über Lauer-Taxe anhand der in Tabelle 3-CC aufgeführten Suchkriterien am 01.03.2016 erfolgte. Die Ergebnisse der Recherche werden mit diesem Modul eingereicht (Lauer-Fischer GmbH, 2016).

Tabelle 3-CC: Suchkriterien zu den Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in der Lauer-Fischer Taxe

Produkt/Wirkstoff	Suchkriterium
Dexamethason	Dexamethason

Die Pauschalen der regionalen Onkologie-Vereinbarungen wurden mittels Internetrecherche identifiziert. In Tabelle 3-DD werden die unterschiedlichen Pauschalhöhen für eine i. v. Therapie (GOP 86516) je KV dargestellt.

Tabelle 3-DD: Pauschalen der regionalen Onkologie-Vereinbarungen für i. v. Therapien (GOP 86516) je KV-Gebiet

KV-Gebiet	Onkologie-Vereinbarung i. v. Therapie (GOP 86516)	Stand	Referenz
Schleswig-Holstein	224,45 €	2011	(Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein, 2011)
Hamburg	255,65 €	2012	(Kassenärztliche Vereinigung Hamburg, 2012)
Niedersachsen	135,93 €	2014	(Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, 2014)
Bremen	185,27 €	2016	(Kassenärztliche Vereinigung Bremen, 2016)
Westfalen-Lippe	168,62 €	2016	(Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 2016)
Nordrhein	255,65 €	2014	(Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, 2014)
Saarland	255,65 €	Q1 2016	(Kassenärztliche Vereinigung Saarland, 2016)
Rheinland-Pfalz	255,65 €	2011	(Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz, 2011)
Hessen	167,52 €	Q1 2016	(Kassenärztliche Vereinigung Hessen, 2016)
Baden-Württemberg	145,04 €	Q1 2016	(Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg, 2016)
Bayern	141,27 €	2009	(Kassenärztliche Vereinigung Bayerns, 2009)
Thüringen	160,00 €	2009	(Kassenärztliche Vereinigung Thüringen, 2009)
Sachsen	160,00 €	2008	(Kassenärztliche Vereinigung Sachsen, 2008)
Sachsen-Anhalt	175,22 €	Q1 2016	(Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt, 2016)
Brandenburg	150,46 €	2016	(Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg, 2016)
Berlin	205,00 €	29.12.2009	(Kassenärztliche Vereinigung Berlin, 2009)
Mecklenburg-Vorpommern	255,65 €	01.03.2010	(Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern, 2010)

GOP: Gebührenordnungsposition; i. v.: intravenös; KV: Kassenärztliche Vereinigung

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 sowie des Abschnitts 3.2.5 berechnet. Verwurf wurde nicht berücksichtigt.

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.6

Als Referenzen für diesen Abschnitt wurden die aktuelle S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms von 2010 (Goeckenjan et al., 2010), die aktuelle Fachinformation von Afatinib (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016), der Studienbericht der LUX-Lung 8 Studie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015) sowie nationale und internationale Publikationen zu Patientenpräferenzstudien in der Indikation Lungenkrebs verwendet (Bridges et al., 2012; Mühlbacher und Bethge, 2015).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Accord Healthcare Limited. 2014. Fachinformation Docetaxel Accord® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2014 (Data on File)
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015. Clinical Trial Report (OS Analysis): LUX-Lung 8; A randomized, open-label Phase III trial of afatinib versus erlotinib in patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung as second-line therapy following first-line platinum-based chemotherapy. Document Number: c02992013-01. (Data on file) 26.05.2015.
- [3] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016. Fachinformation Giotrif® 40 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: März 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/>.
- [4] 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, 224-31.
- [5] Bundesministerium der Justiz. 1988. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung, Stand: 17.02.2016. Verfügbar: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [Aufgerufen am 07.04.2016].
- [6] Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. 2015. Spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV). Verfügbar: <https://www.dgpalliativmedizin.de/allgemein/sapv.html> [Aufgerufen am 12.11.2015].
- [7] 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.
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-076. Afatinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen NSCLC (Data on file) 12.08.2015
- [9] GKV-Spitzenverband & Deutscher Apothekerverband e. V. 2014. Anlage 3 der Hilfstaxe. Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01.09.2014. Verfügbar: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf [Aufgerufen am 02.03.2015].

- [10] GKV-Spitzenverband & Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2016. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). Verfügbar: http://www.kbv.de/media/sp/07_Onkologie.pdf [Aufgerufen am 15.03.2016].
- [11] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 (Suppl 2), e1-164.
- [12] IMS Health 2015. Assessment of Patient Population with NSCLC by Stage, Histology, Lines of Therapy and ECOG-PS in Germany based on IMS® Oncology Analyzer. (Data on file) DD.Q3.2015.
- [13] Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. 2016. Übersicht über die besonders förderungswürdigen Leistungen und die Einzelleistungen im 1. Quartal 2016. Stand: 01.03.2016. Verfügbar: http://www.kvbawue.de/abrechnung_honorar/honorarverteilung/arzthonorare/einzelleistungen/ [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [14] Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. 2009. Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (ab 01.01.2010 in Kraft). Stand: Dezember 2009. Verfügbar: https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/arztundpraxis/vertraege/by_ap_vertraege_onkologie_zusatz_010110.pdf [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [15] Kassenärztliche Vereinigung Berlin. 2009. Vereinbarung über die Teilnahmevoraussetzungen und die Vergütung für die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten in Berlin (ab 01.10.2009 in Kraft). Stand: 29.12.2009. Verfügbar: http://www.kvberlin.de/20praxis/80service/80rundschriften/2010/rs_100120_onko.pdf [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [16] Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. 2016. Symbolnummerverzeichnis - Kassenärztlichen Vereinbarung Brandenburg, gültig ab: 02.02.2016. Verfügbar: <http://www.kvbb.de/fileadmin/kvbb/dam/Praxis/Abrechnung/Symbolnummernverzeichnis.pdf> [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [17] Kassenärztliche Vereinigung Bremen. 2016. Regionale Pseudo-Nrn.-Gebührenordnung. Stand: 01.01.2016. Verfügbar: <http://www.kvhb.de/sites/default/files/pseudonrn20160101.pdf> [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [18] Kassenärztliche Vereinigung Hamburg. 2012. Umsetzungsvereinbarung zur Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). Stand 26.03.2012. Verfügbar: http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2012/01/367/umsetzungsvereinbarung_onkologie.pdf [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [19] Kassenärztliche Vereinigung Hessen. 2016. Hessenspezifische Abrechnungsnummern - 1. Quartal 2016. Stand: 04.01.2016. Verfügbar: https://www.kvhessen.de/fileadmin/1-2016_Hess-Abrechnungsnummern_Stand-2016-01-04-mit-alten-Impfzifferndoc.pdf [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [20] Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern. 2010. Umsetzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten (Onkologie-Vereinbarung). Stand 04.03.2010. Verfügbar:

- http://www.kvmv.info/aerzte/15/30/Onkologie/Onkologievereinbarung_2010.pdf
[Aufgerufen am 01.03.2016].
- [21] Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen. 2014. Aufstellung der KV-internen Gebührenordnungsnummern in Niedersachsen - 4. Quartal 2013. Stand 14.01.2014. Verfügbar:
<http://www.kvn.de/praxis/abrechnung/binarywriterservlet?imgUid=a2c40f15-1fb1-f041-de0d-4515b8ff6bcb&uBasVariant=11111111-1111-1111-1111-111111111111>
[Aufgerufen am 01.03.2016].
- [22] Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. 2012. Vertrag über die Erbringung spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V. Stand: 12.03.2012. Verfügbar:
https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf
[Aufgerufen am 12.11.2015].
- [23] Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. 2014. Neue regionale Onkologie Vereinbarung zum 1. April 2014. Stand: 19.03.2014. Verfügbar:
https://www.kvno.de/60neues/2014/14_04_onkologievereinbarung/index.html
[Aufgerufen am 01.03.2016].
- [24] Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz. 2011. Nachtrag zur Onkologie-Vereinbarung ab 1. April 2011 (Data on file) 24.10.2014.
- [25] Kassenärztliche Vereinigung Saarland. 2016. Regionale Abrechnungsziffern - Ergänzung zur regionalen Euro-Gebührenordnung gemäß § 87a Abs. 2 SGB V. Stand: 01.01.2016. Verfügbar:
<http://www.kvsaarland.de/documents/10184/736507/Regionale+Geb%C3%BChrenordnung+-+Stand+01.01.2016> [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [26] Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt. 2016. Gebührenordnung für das Quartal 2016I. Stand: 01.03.2016. Verfügbar:
http://www.kvsa.de/fileadmin/user_upload/PDF/Praxis/EBM_2016/GO_1_2016_.pdf
[Aufgerufen am 01.03.2016].
- [27] Kassenärztliche Vereinigung Sachsen. 2008. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ gemäß § 73a SGB V. Stand 05.05.2008. Verfügbar: <http://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/img/Mitglieder/mitteilungen/2008-09/onkolog.pdf> [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [28] Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. 2011. Anlage 1 zur Ergänzungsvereinbarung zu der Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). Stand: 20.12.2011. Verfügbar:
http://www.kvsh.de/db2b/upload/downloads/Anlage%201_1_AendV_EV_Onkologie.pdf [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [29] Kassenärztliche Vereinigung Thüringen. 2009. Vereinbarung über die besonders qualifizierte ambulante onkologische Versorgung (Onkologie-Vereinbarung). Stand 17.12.2009 (Data on file). Verfügbar: http://www.kv-thueringen.de/mitglieder/vertraege/o/onkologie_vereinbarung/onkologie_vereinb_ab_2010/00_Vereinbarung_alle_kk.pdf [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [30] Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. 2016. Symbolnummern für die Abrechnung Primärkassen, Ersatzkassen und Sonstige Kostenträger. Version 16.1.4 Stand: 01.01.2016. Verfügbar: <https://www.kvwl.de/arzt/abrechnung/snr/snr.pdf> [Aufgerufen am 01.03.2016].

- [31] Lauer-Fischer GmbH. 2016. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank [Online]. Verfügbar: www.lauer-fischer.de. Zuletzt geändert am: 01.03.2016. [Aufgerufen am 01.03.2016].
- [32] Mühlbacher, A. C. & Bethge, S. 2015. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*, 16 (6), 657-70.
- [33] 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, 649-55.
- [34] Roche Registration Limited. 2016. Fachinformation Tarceva® 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: Januar 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 07.03.2016].
- [35] Statistisches Bundesamt. 2012. Statistisches Jahrbuch 2012. Kapitel 4: Gesundheit. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2012.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 02.03.2015].
- [36] Statistisches Bundesamt. 2013. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 31.03.2016].
- [37] Wissenschaftlicher Dienst der AOK (WIdO). 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Verfügbar: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/arbeitsgruppe/2015/ag-atc-beschluss-2041128.pdf> [Aufgerufen am 19.03.2015].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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, 2016):

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.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg einmal täglich.

Afatinib soll nicht gemeinsam mit Nahrung eingenommen werden. Mindestens drei Stunden vor und mindestens eine Stunde nach Einnahme 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-EE).

Dosiserhöhung

Bei Patienten, die die Anfangsdosis von 40 mg/Tag im ersten Behandlungszyklus (28 Tage beim NSCLC mit Plattenepithelhistologie) gut vertragen (d. h. kein Auftreten von Diarrhö, Hautausschlag, Stomatitis oder anderen Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad >1), kann eine Dosiserhöhung bis zur Tageshöchstdosis von 50 mg/Tag vorgenommen werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 50 mg.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Symptomatische Nebenwirkungen (z. B. schwere/persistierende Diarrhö oder Hautnebenwirkungen) lassen sich erfolgreich durch eine Unterbrechung der Therapie und Dosisreduktion (in 10 mg-Schritten) oder durch Absetzen von Afatinib, wie in Tabelle 3-EE dargestellt, reduzieren bzw. behandeln. Eine dauerhafte Beendigung ist in Erwägung zu

ziehen, wenn der Patient eine Dosis von 20 mg/Tag nicht verträgt. Nach einer Dosisreduktion sollte keine Dosiserhöhung erfolgen.

Tabelle 3-EE: 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	Wiederaufnahmen mit Dosisreduktion in 10 mg-Schritten ^d : <ol style="list-style-type: none"> 1. Wenn der Patient 50 mg erhalten hatte, sollte die Behandlung mit einer Dosis von 40 mg wieder aufgenommen werden. 2. Wenn der Patient 40 mg erhalten hatte, sollte die Behandlung mit einer Dosis von 30 mg wieder aufgenommen werden. 3. Wenn der Patient 30 mg erhalten hatte, sollte die Behandlung mit einer Dosis von 20 mg wieder aufgenommen werden. 4. Wenn der Patient 20 mg erhalten hatte, sollte Afatinib abgesetzt werden
<p>^a Common Terminology Criteria for Adverse Events des NCI V 3.0 (National Cancer Institute, 2006)</p> <p>^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.</p> <p>^c Durchfall >48 Stunden und/oder Hautausschlag >7 Tage</p> <p>^d Wenn der Patient 20 mg/Tag nicht verträgt, ist eine dauerhafte Beendigung der Therapie mit Afatinib zu erwägen.</p>		

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-gp-Inhibitoren

Afatinib ist ein P-gp-Substrat. 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 sechs Stunden zu Afatinib (für P-gp-Inhibitoren, die zweimal täglich eingenommen werden) oder zwölf 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 bis zu 15 Minuten gelegentlich umgerührt, bis sie in ganz kleine Partikel zerfallen ist. 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

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Tablettenbestandteile ist eine Behandlung mit Afatinib nicht angezeigt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 zwölf 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 von 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 Nebenwirkungen (wie Lungeninfiltrate, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, allergische Alveolitis) mit zum Teil tödlichem Verlauf bei Patienten, die Afatinib zur Behandlung eines NSCLC erhielten. Bei 0,7% der in allen klinischen Studien mit Afatinib behandelten Patienten wurden ILD-artige Nebenwirkungen

beschrieben (darunter 0,5% Patienten mit ILD-artigen Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad ≥ 3). 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 dauerhaft 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. In der Zulassungsstudie LUX-Lung 8 wurde bei 1,6% der mit 40 mg/Tag behandelten Patienten mit normalen Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) Grad 3 beobachtet. In der LUX-Lung 8-Studie wurden bei Patienten mit abweichenden Leberfunktionswerten vor Therapiebeginn keine Anstiege der ALT/AST-Werte vom Grad 3 verzeichnet. 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. Eine Unterbrechung oder das Absetzen von Afatinib muss bei der Diagnose einer ulzerativen Keratitis erfolgen. 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) eine Stunde vor einer Afatinib-Einzeldosis von 20 mg erhöhte die Afatinib-Plasmaspiegel um 48% (AUC [Area Under the Curve]_{0-∞}) 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-∞}) und 104% (C_{max}) bzw. 111% (AUC_{0-∞}) 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 sechs Stunden oder zwölf Stunden.

Einfluss von P-gp-Induktoren auf Afatinib

Die vorherige Behandlung mit Rifampicin (600 mg einmal täglich für sieben Tage), einem starken P-gp-Induktor, verringerte die Afatinib-Plasmaspiegel nach Gabe einer Afatinib-Einzeldosis von 40 mg um 34% (AUC_{0-∞}) bzw. 22% (C_{max}). Starke P-gp-Induktoren (wie unter anderem Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) 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 BCRP

In-vitro-Studien zufolge ist Afatinib ein Substrat und Inhibitor des BCRP-Transporters. Afatinib kann die Bioverfügbarkeit oral angewandeter 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 den Tieren gemessene systemische Exposition erreichte jedoch maximal die humantherapeutische Wirkstoffkonzentration.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung 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 Daten vom Tier 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-FF angegeben. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö und unerwünschte Ereignisse im Bereich der Haut sowie Stomatitis und Paronychie (siehe Tabelle 3-GG). 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 25% der Patienten in der Studie LUX-Lung 8 zu verzeichnen. 3,8% der Patienten in der Studie LUX-Lung 8 brachen die Behandlung aufgrund von Diarrhö, und 2,0% der Patienten aufgrund von Hautausschlag (Rash)/Akne ab. ILD-artige Nebenwirkungen traten bei 0,7 % der mit Afatinib behandelten Patienten auf. 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-FF bietet einen Überblick über die Häufigkeit von Nebenwirkungen in allen Studien zu Afatinib-Tagesdosen von 40 mg oder 50 mg 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-FF: Nebenwirkungen nach Häufigkeitsgruppe

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$)
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 Übelkeit Erbrechen	Dyspepsie Cheilitis	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	-	erhöhte ALT-Werte erhöhte AST-Werte	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ³ Akneiforme Dermatitis ⁴ Pruritus ⁵ Trockene Haut ⁶	Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	Muskelspasmen	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	Eingeschränkte Nierenfunktion/ Nierenversagen	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	Fieber	-
Untersuchungen	-	Gewichtsverlust	-
¹ Umfasst Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion ² Umfasst Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Schleimhautentzündung, Ulzerationen im Mund, Erosion der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration ³ Umfasst die Gruppe der bevorzugten Begriffe zu Ausschlag ⁴ Umfasst Akne, pustulöse Akne, akneiforme Dermatitis ⁵ Umfasst Pruritus, generalisierter Pruritus ⁶ Umfasst trockene Haut, rissige Haut ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle			

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1000, < 1/100$)
Lungenerkrankung)			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tabelle 3-GG bietet einen Überblick über sehr häufige Nebenwirkungen bei mit Afatinib behandelten Patienten, die in der LUX-Lung 8 Studie bei mindestens 10% der Patienten zu verzeichnen waren, nach National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)-Grad.

Tabelle 3-GG: Sehr häufige Nebenwirkungen in der LUX-Lung 8 Studie*

NCI-CTC-Grad	Afatinib (40 mg/Tag) N=392			Erlotinib N=395		
	Alle Grade	3	4	Alle Grade	3	4
MedDRA bevorzugter Begriff	%	%	%	%	%	%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Paronychie ¹	11,0	0,5	0	5,1	0,3	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
verminderter Appetit	24,7	3,1	0	26,1	2,0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö	74,7	9,9	0,8	41,3	3,0	0,3
Stomatitis ²	30,1	4,1	0	10,6	0,5	0
Übelkeit	20,7	1,5	0	16,2	1,0	0,3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Ausschlag ³	60,7	5,4	0	56,7	8,1	0
Akneiforme Dermatitis ⁴	14,0	1,3	0	18,0	2,5	0
* Angabe der Häufigkeit der Patienten mit Nebenwirkungen jeder Ursache						
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						
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); NCI-CTC-Grad: National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria						

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 waren bei 1%, Grad-3-Anstiege bei 0,8% 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 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, 2016).

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 für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Afatinib (Giotrif[®]) ist ein Arzneimittel, das der besonderen und eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Abschnitt 3.4.1: Dosierung und Art der Anwendung).

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

Da für alle Patienten, welche mit Afatinib gemäß der Zulassung behandelt werden, ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, gelten keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. 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.

3.4.4 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, 2015; European Medicines Agency, 2016):

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, 2015).

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

Tabelle 3-HH: Zusammenfassung der Maßnahmen der Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken:		
Diarrhö (inklusive Dehydratation und Nierenfunktionsstörung nach Diarrhö)	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Schwere Hautreaktionen	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
ILD	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Keratitis	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.4 und 4.8). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Leberfunktionsstörung	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Pankreatitis	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.8). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Wichtige potenzielle Risiken:		
LVEF/Herzinsuffizienz	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Entwicklungstoxizität	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.6). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Gastrointestinale Perforation	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Hypersensitivitätsreaktionen	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.3). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Schlechte Überlebensprognose nach off-label use in Kombination mit Vinorelbin bei Brustkrebs	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Verwendung in Kombination mit Chemotherapie	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige fehlende Informationen:		
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre)	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörungen	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Patienten mit Herzerkrankungen	Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4). Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Mit Chemotherapie vorbehandelte NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (zusätzliche Charakterisierung)	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); ILD: Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung); LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)		

Quelle: (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015; European Medicines Agency, 2016)

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.

3.4.5 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.

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 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 (europäische Arzneimittel-Agentur) zu Afatinib (Giotrif[®]) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016; European Medicines Agency, 2016).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015. Risk Management Plan (Version 5.0). Document Number: s00017031-11. (Data on file) 14.12.2015.
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016. Fachinformation Giotrif[®] 40 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: März 2016. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/>.
- [3] European Medicines Agency. 2016. CHMP extension of indication variation assessment report: Giotrif (Procedure No. EMEA/H/C/002280/II/0012). (Data on file) 25. Februar 2016
- [4] National Cancer Institute. 2006. Common terminology criteria for adverse events, Version 3.0 (CTCAE). Verfügbar: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf [Aufgerufen am 11.11.2014].