

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib

Vom 5. November 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. November 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. MM JJJJ (BAnz AT TT. MM JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Afatinib in der Fassung des Beschlusses vom 8. Mai 2014 (BAnz AT 06.06.2014 B2) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Afatinib wie folgt ergänzt:

Afatinib

Beschluss vom: 5. November 2015

In Kraft getreten am: 5. November 2015

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 25.9.2013]:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

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

a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- alternativ zu den unter 1) angegebenen platinbasierten Kombinationsbehandlungen: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Gefitinib oder Erlotinib

oder

– Docetaxel oder Pemetrexed

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Afatinib vs. Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (Studie Lux-Lung 3)¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-17)

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Mortalität					
Gesamtüberleben					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19</i>					
1. Datenschnitt 09.02.2012	113	n. b. [n. b.; n. b.] 24 (21,2)	57	n. b. [18,8 ; n. b.] 18 (31,6)	HR: 0,58 [0,31; 1,07] p = 0,075
2. Datenschnitt 21.01.2013	113	31,6 [26,7; 37,5] 51 (45,1)	57	21,1 [16,3; 29,1] 36 (63,2)	HR: 0,55 [0,36; 0,85] p = 0,006 AD: +10,5 Monate
3. Datenschnitt 14.11.2013	112 ^b	33,3 [26,8; 41,5] 63 (56,3)	57	21,1 [16,3; 30,7] 43 (75,4)	HR: 0,54 [0,36; 0,79] p = 0,002 AD: +12,2 Monate
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation L858R</i>					
1. Datenschnitt 09.02.2012	91	n. b. [17,7; n. b.] 28 (30,8)	47	n. b. [21,6; n. b.] 9 (19,1)	HR: 1,77 [0,84; 3,76] p = 0,130
2. Datenschnitt 21.01.2013	91	27,2 [19,8; n. b.] 46 (50,5)	47	n. b. [24,3; n. b.] 19 (40,4)	HR: 1,30 [0,76; 2,23] p = 0,332
3. Datenschnitt 14.11.2013	91	27,6 [19,8; 41,7] 56 (61,5)	47	40,3 [24,3; n. b.] 23 (48,9)	HR: 1,30 [0,80; 2,11] p = 0,292
<i>Subgruppe: andere EGFR-Mutationen</i>					
1. Datenschnitt 09.02.2012	26	15,4 [7,5; 24,9] 15 (57,7)	11	19,7 [6,8; n. b.] 4 (36,4)	HR: 1,99 [0,66; 6,01] p = 0,213
2. Datenschnitt 21.01.2013	26	15,9 [7,5; 24,6] 19 (73,1)	11	n. b. [6,8; n. b.] 4 (36,4)	HR: 3,08 [1,04; 9,15] p = 0,034
3. Datenschnitt 14.11.2013	27 ^b	15,4 [7,5; 24,6] 21 (77,8)	11	40,8 [6,8; 42,3] 7 (63,6)	HR: 2,42 [0,96; 6,11] p = 0,054

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation Del19</i>					
	112 ^b	k.A. 80 (71,4)	57	k.A. 35 (61,4)	HR: 0,26 [0,17; 0,42] p < 0,001
<i>Subgruppe: EGFR-Mutation L858R</i>					
	91	k.A. 72 (79,1)	47	k.A. 26 (55,3)	HR: 0,75 [0,48; 1,19] p = 0,219
<i>Subgruppe: andere EGFR-Mutationen</i>					
	27 ^b	k.A. 24 (88,9)	11	k.A. 9 (81,8)	HR: 1,67 [0,77; 3,62] p = 0,183

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik					
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)^{d,e}					
Dyspnoe					
<i>EGFR-Mutation Del19</i>	112	15,8 [5,6; n. b.] 54 (48,2)	57	3,4 [1,6; 8,3] 33 (57,9)	HR: 0,61 [0,39; 0,95] p = 0,025 AD: +12,4 Monate
<i>EGFR-Mutation L858R</i>	91	14,5 [6,3; 20,1] 45 (49,5)	47	2,7 [1,5; 5,5] 28 (59,6)	HR: 0,48 [0,30; 0,78] p = 0,002 AD: +11,8 Monate
<i>Andere EGFR- Mutationen</i>	27	1,5 [1,2; 5,5] 22 (81,5)	11	4,4 [1,6; n. b.] 6 (54,5)	HR: 2,47 [1,00; 6,12] p = 0,041 AD: -2,9 Monate
Bluthusten	230	n. b. [n. b.; n. b.] 46 (20,0)	115	n. b. [n. b.; n. b.] 11 (9,6)	HR: 1,75 [0,89; 3,45] p = 0,100
Husten	230	27,0 [19,2; n. b.] 82 (35,7)	115	8,0 [4,4; n. b.] 44 (38,3)	HR: 0,59 [0,40; 0,87] p = 0,006 AD: +19,0 Monate
Schmerzen (Arm/Schulter)	230	12,1 [7,6; 20,8] 110 (47,8)	115	28,2 [4,4; n. b.] 44 (38,3)	HR: 0,92 [0,64; 1,31] p = 0,627
Schmerzen (Brust)	230	42,2 [20,1; n. b.] 83 (36,1)	115	8,3 [5,8; n. b.] 45 (39,1)	HR: 0,64 [0,44; 0,93] p = 0,018 AD: +33,9 Monate
Schmerzen (andere)	230	4,9 [3,4; 6,7] 131 (57,0)	115	6,2 [3,6; 8,8] 49 (42,6)	HR: 1,08 [0,78; 1,51] p = 0,636

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Haarausfall	230	3,5 [2,8; 4,1] 154 (67,0)	115	1,7 [1,5; 2,0] 77 (67,0)	HR: 0,61 [0,46; 0,80] p < 0,001 AD: +1,8 Monate
Mundschmerzen	230	0,8 [0,8; 0,8] 194 (84,3)	115	2,9 [2,4; 3,7] 68 (59,1)	HR: 2,55 [1,90; 3,41] p < 0,001 AD: -2,1 Monate
Periphere Neuro- pathie	230	2,9 [2,2; 4,2] 159 (69,1)	115	5,1 [4,2; 5,8] 64 (55,7)	HR: 1,24 [0,92; 1,66] p = 0,160
Schluck- beschwerden	230	2,8 [1,5; 5,8] 147 (63,9)	115	10,4 [5,6; n. b.] 43 (37,4)	HR: 1,84 [1,30; 2,59] p < 0,001 AD: -7,6 Monate
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^{d,e}					
Dyspnoe					
<i>EGFR-Mutation Del19</i>	112	37,4 [17,7; n. b.] 39 (34,8)	57	5,4 [2,4; n. b.] 28 (49,1)	HR: 0,37 [0,22; 0,63] p = 0,001 AD: +32,0 Monate
<i>EGFR-Mutation L858R</i>	91	22,2 [13,7; n. b.] 34 (37,4)	47	3,6 [2,2; 10,5] 24 (51,1)	HR: 0,39 [0,23; 0,67] p < 0,001 AD: +18,6 Monate
<i>Andere EGFR- Mutationen</i>	27	5,6 [2,2; 10,4] 15 (55,6)	11	n. b. [2,8; n. b.] 3 (27,3)	HR: 2,98 [0,86; 10,33] p = 0,070
Fatigue	230	3,0 [2,2; 5,6] 152 (66,1)	115	1,7 [1,1; 2,6] 80 (69,6)	HR: 0,69 [0,52; 0,91] p = 0,007 AD: +1,3 Monate

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schlaflosigkeit	230	10,4 [6,9; 17,1] 116 (50,4)	11 5	20,5 [3,6; n. b.] 45 (39,1)	HR: 0,98 [0,69; 1,39] p = 0,886
Schmerzen	230	4,2 [2,8; 5,6] 147 (63,9)	11 5	3,1 [2,2; 4,0] 72 (62,6)	HR: 0,83 [0,62; 1,10] p = 0,188
Appetitverlust					
<i>EGFR-Mutation Del19</i>	112	4,9 [1,5; 13,9] 66 (58,9)	57	2,8 [1,7; 4,2] 35 (61,4)	HR: 0,81 [0,53; 1,23] p = 0,304
<i>EGFR-Mutation L858R</i>	91	8,9 [3,1; 14,2] 54 (59,3)	47	2,1 [1,5; 4,4] 28 (59,6)	HR: 0,61 [0,38; 0,98] p = 0,035 AD: +6,8 Monate
<i>Andere EGFR- Mutationen</i>	27	1,5 [0,8; 3,0] 20 (74,1)	11	3,8 [0,8; n. b.] 6 (54,5)	HR: 2,31 [0,92; 5,79] p = 0,062
Diarrhö	230	0,8 [0,8; 0,8] 210 (91,3)	11 5	13,7 [11,3; n. b.] 30 (26,1)	HR: 7,80 [5,18; 11,75] p < 0,001 AD: -12,9 Monate
Übelkeit und Erb- rechen	230	7,4 [4,8; 12,4] 130 (56,5)	11 5	2,1 [1,6; 2,9] 74 (64,3)	HR: 0,55 [0,40; 0,74] p < 0,001 AD: +5,3 Monate
Obstipation	230	17,7 [9,7; 20,8] 108 (47,0)	11 5	7,6 [3,6; n. b.] 48 (41,7)	HR: 0,73 [0,52; 1,04] p = 0,079

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Afatinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)^{d,e}					
Globaler Gesundheitsstatus	230	3,5 [2,8; 5,6] 144 (62,6)	115	3,8 [2,8; 5,8] 65 (56,5)	HR: 1,00 [0,74; 1,35] p = 0,997
Emotionale Funktion	230	12,1 [7,7; 17,1] 114 (49,6)	115	8,5 [5,5; n. b.] 45 (39,1)	HR: 0,91 [0,64; 1,30] p = 0,612
Kognitive Funktion	230	4,9 [3,5; 8,3] 144 (62,6)	115	3,1 [2,1; 4,2] 69 (60,0)	HR: 0,77 [0,57; 1,03] p = 0,078
Körperliche Funktion	230	5,6 [3,5; 9,5] 139 (60,4)	115	2,8 [2,1; 4,4] 70 (60,9)	HR: 0,73 [0,54; 0,98] p = 0,031 AD: +2,8 Monate
Rollenfunktion	230	2,9 [2,2; 4,9] 157 (68,3)	115	2,4 [1,7; 3,5] 70 (60,9)	HR: 0,92 [0,69; 1,23] p = 0,585
Soziale Funktion	230	4,8 [2,8; 7,6] 136 (59,1)	115	3,5 [2,4; 7,1] 62 (53,9)	HR: 0,98 [0,72; 1,33] p = 0,891

(Fortsetzung)

Endpunkt	Afatinib		Cisplatin + Pemetrexed	
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
Nebenwirkungen ^{d,f}				
Unerwünschte Ereignisse gesamt				
	229	229 (100)	111	109 (98,2)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)				
	229	71 (31,0)	111	25 (22,5)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)				
CTCAE-Grad ≥ 3	229	143 (62,4)	111	63 (56,8)
CTCAE-Grad 3	229	119 (52,0)	111	49 (44,1)
CTCAE-Grad 4	229	9 (3,9)	111	11 (9,9)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen				
	229	37 (16,2)	111	17 (15,3)
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b Ein Patient mit Wild-Typ-Mutation war bis zum 3. Datenschnitt in der Subgruppe Del 19 enthalten. Für den 3. Datenschnitt wurde er der Subgruppe der Patienten mit anderen Mutationen zugeordnet. Ergebnis der Sensitivitätsanalyse zur Subgruppe der Patienten mit anderen Mutationen ohne Patient mit Wild-Typ-Mutation (N = 26): HR [95 %-KI] = 2,35 [0,93; 5,96]; p = 0,065</p> <p>^c Daten aus dem Dossier (3. Datenschnitt vom 14.11.2013)</p> <p>^d Daten des 3. Datenschnitts vom 14.11.2013</p> <p>^e Zeit bis zur Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert</p> <p>^f Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen ist eine quantitative Bewertung nicht möglich, weshalb lediglich die naiven Proportionen dargestellt werden</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); Del 19 = Deletion im Exon 19; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; L858R = Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13 = Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13; vs. = versus</p>				

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

Es liegen keine relevanten Daten vor.

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Es liegen keine relevanten Daten vor.

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

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

ca. 2 740 – 6 420

davon:

a) Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19:

ca. 1 530 – 3 590

b) Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R:

ca. 850 – 1 980

c) Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen:

ca. 360 – 840

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

ca. 740 – 1 740

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

ca. 190 – 440

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Giotrif® (Wirkstoff: Afatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2015):

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

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

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

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ²	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Afatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Gefitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Erlotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:³</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin ⁴	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

³ Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben.

⁴ Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁵	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 Tabletten mit 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365	365 Tabletten mit 250 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 Tabletten mit 150 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ²	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 Durchstechflaschen mit 1 000 mg
Vinorelbin	25 - 30 mg/m ²	47,3 - 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	52	52 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit 50 mg 52 Durchstechflaschen mit 10 mg
Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:³</i>					
Cisplatin	75 - 100 mg/m ²	141,8 - 189 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg bis 2 x 100 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 100 mg 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Carboplatin ⁶	500 mg/m ²	945 mg	1 x 600 mg 1 x 450 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 600 mg 17 Durchstechflaschen mit 450 mg

⁵ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m².

⁶ Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁵	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Vinorelbin	25 - 30 mg/m ²	47,3 - 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	34	34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 50 mg 34 Durchstechflaschen mit 10 mg
+ Gemcitabin	1 250 mg/m ²	2 362,5 mg	2 x 1 000 mg 2 x 200 mg	34	68 Durchstechflaschen mit 1 000 mg 68 Durchstechflaschen mit 200 mg
+ Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ²	330,8 mg	1 x 300 mg 2 x 30 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 300 mg 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Afatinib	2 797,37 € 40 mg, 28 Tabletten	2 639,11 € [1,77 € ⁷ ; 156,49 € ⁸]
Carboplatin	333,81 € 600 mg, 1 Durchstechflasche 252,90 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	316,72 € [1,77 € ⁷ ; 15,32 € ⁸] 239,65 € [1,77 € ⁷ ; 11,48 € ⁸]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 47,37 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	71,39 € [1,77 € ⁷ ; 3,10 € ⁸] 43,87 € [1,77 € ⁷ ; 1,73 € ⁸]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ⁷ ; 65,76 € ⁸]
Erlotinib	2 887,67 € 150 mg, 30 Tabletten	2 663,74 € [1,77 € ⁷ ; 222,16 € ⁸]
Gefitinib	3 458,64 € 250 mg, 30 Tabletten	3 262,62 € [1,77 € ⁷ ; 194,25 € ⁸]
Gemcitabin	74,21 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche 28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 € ⁷ ; 3,00 € ⁸] 26,07 € [1,77 € ⁷ ; 0,84 € ⁸]
Paclitaxel	1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche 127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	1 124,11 € [1,77 € ⁷ ; 55,55 € ⁸] 119,98 € [1,77 € ⁷ ; 5,52 € ⁸]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ⁷ ; 454,16 € ⁸]
Vinorelbin	152,31 € 50 mg, 1 Durchstechflasche 39,25 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	143,83 € [1,77 € ⁷ ; 6,71 € ⁸] 36,14 € [1,77 € ⁷ ; 1,34 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2015

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ⁹	Kosten pro Leistung ¹⁰	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin	<u>Forcierte Diurese:</u> ¹¹ Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	10 x 500 ml: 91,10 €	9,11 €	17	154,87 €
	<u>Hydrierung:</u> Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml: 34,48 € 20 x 500 ml: 43,91 €	10,34 € bis 15,99 €	17	175,85 € bis 271,79 €
Paclitaxel	<u>Prämedikation:</u> ¹² Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	7,20 €	17	122,47 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	100 x 20 mg: 60,65 €	1,52 €	17	25,78 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	5 x 50 mg: 13,06 €	2,61 €	17	44,40 €
Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u> ¹³ Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	4,32 €	17	73,48 €
	Folsäure 350 - 1 000 µg/Tag, oral	250 x 400 µg: 9,95 € 60 x 1 000 µg: 19,90 €	0,04 € bis 0,33 €	365	14,53 € bis 121,06 €
	Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m.	10 x 1000 µg: ¹⁴ 6,71 €	0,67 €	6	4,02 €

⁹ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2015

¹⁰ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

¹¹ Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)

¹² Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013)

¹³ Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 11/2012)

¹⁴ Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionslsg.: 7,40 € (Stand: 01.10.2015)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Afatinib	34 402,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Cisplatin + Vinorelbin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	6 849,64 bis 8 546,24 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Gemcitabin zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	8 454,1 bis 8 921,94 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Docetaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	24 555,82 bis 2 5023,66 € 330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	25 148,61 bis 25 616,45 € 523,37 bis 619,31 €
Cisplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72 587,96 bis 73 055,8 € 422,75 bis 625,22 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 bis 15 577,27 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Paclitaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	32 647,48 € 192,65 €
Carboplatin + Pemetrexed zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80 086,83 € 92,03 bis 198,56 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit ¹⁵	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

¹⁵ Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) Zuschläge für die Herstellung von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen sowie die unterschiedlichen Arbeitspreise nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Afatinib	34 402,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
Gemcitabin	5 416,32 €
Vinorelbin	7 479,16 bis 9 358,44 €
<i>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Cisplatin + Vinorelbin	6 849,64 bis 8 546,24 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Gemcitabin	8 454,1 bis 8 921,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Docetaxel	24 555,82 bis 2 5023,66 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	330,72 bis 426,66 €
Cisplatin + Paclitaxel	25 148,61 bis 25 616,45 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	523,37 bis 619,31 €
Cisplatin + Pemetrexed	72 587,96 bis 73 055,8 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	422,75 bis 625,22 €
<i>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum:</i>	
Carboplatin + Vinorelbin	14 348,51 bis 15 577,27 €
Carboplatin + Gemcitabin	15 952,97 €
Carboplatin + Docetaxel	32 054,69 €
Carboplatin + Paclitaxel	32 647,48 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	192,65 €
Carboplatin + Pemetrexed	80 086,83 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92,03 bis 198,56 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit ¹⁵	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	39	3 159 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4 212 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Afatinib	34 402,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Gefitinib	39 695,21 €
Erlotinib	32 408,84 €
Docetaxel	22 596,40 €
Pemetrexed	70 628,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	92,03 bis 198,56 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit ¹⁵	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. November 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 5. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken