

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Afatinib (Giotrif[®])

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Modul 3 A

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	15
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	20
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	21
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	38
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	45
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	76
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	77
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	79
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	88
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	90
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	100
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	114
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	119
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	142
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	153
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	156
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	160
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	165
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	165
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	177
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	178
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	178
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	181
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	181
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	182

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	76
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	91
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	96
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	100
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	115
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	120
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	131
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).....	133
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	142

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 3-A: Zweckmäßige Vergleichstherapie laut G-BA Beratung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015).....	13
Tabelle 3-B: Vom G-BA im Beschluss zur Afatinib Nutzenbewertung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).....	15
Tabelle 3-C: Histologische Subtypen des NSCLC in Deutschland	16
Tabelle 3-D: Klinische TNM-Klassifikation (UICC 7. Auflage)	31
Tabelle 3-E: Stadieneinteilung (UICC 7. Auflage).....	33
Tabelle 3-F: Definition des ECOG-PS.....	34
Tabelle 3-G: Anzahl Neuerkrankungen und rohe Erkrankungsraten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland.....	48
Tabelle 3-H: Prognostizierte Anzahl Neuerkrankungen und Neuerkrankungsraten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland, 2014.....	48
Tabelle 3-I: Anzahl der Sterbefälle und rohe Sterberaten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland.....	49
Tabelle 3-J: Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland von 2014-2020.....	52
Tabelle 3-K: Alle Patienten mit Lungenkarzinom, die in 2015 schätzungsweise in Deutschland behandelt werden.....	56
Tabelle 3-L: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom	57
Tabelle 3-M: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland.....	58
Tabelle 3-N: Anteil der Patienten mit Stadium IIIB/IV bei Patienten mit NSCLC.....	59
Tabelle 3-O: Anteil der Patienten mit Stadium IIIB/IV des NSCLC in Deutschland.....	60
Tabelle 3-P: Verteilung der Histologie bei Patienten mit NSCLC	62
Tabelle 3-Q: Verteilung der histologischen Subgruppen bei NSCLC-Patienten in Deutschland.....	63
Tabelle 3-R: Anteil der NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen	64
Tabelle 3-S: Anteil der NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nach Histologie in Deutschland	65
Tabelle 3-T: Verteilung der NSCLC-Patienten nach Therapielinien.....	66
Tabelle 3-U: Verteilung der NSCLC-Patienten nach Therapielinien in Deutschland	66
Tabelle 3-V: Anteil der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS	68
Tabelle 3-W: Anteil der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS geschätzt für Deutschland.....	68
Tabelle 3-X: Anteil der NSCLC-Patienten nach Art der EGFR-Mutation	70
Tabelle 3-Y: Anteil der NSCLC-Patienten nach Art der EGFR-Mutation	70

Tabelle 3-Z: Anzahl der GKV-Versicherten Personen in Deutschland	71
Tabelle 3-AA: Herleitung der Zielpopulation anhand der Prävalenzen und der errechneten Subpopulationen für das Jahr 2014	72
Tabelle 3-BB: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	75
Tabelle 3-CC: Suchkriterien zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT in der Lauer-Fischer Taxe	157
Tabelle 3-DD: Suchkriterien zu den Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen in der Lauer-Fischer Taxe	158
Tabelle 3-EE: Pauschalen der regionalen Onkologie-Vereinbarungen für i.v. Therapien (GOP 86516) je KV-Gebiet.....	159
Tabelle 3-FF: Dosisanpassung bei Nebenwirkungen.....	167
Tabelle 3-GG: Nebenwirkungen nach Häufigkeitsgruppe.....	174
Tabelle 3-HH: Sehr häufige Nebenwirkungen in der LUX-Lung-3 Studie	175
Tabelle 3-II: Zusammenfassung der Maßnahmen der Risikominimierung	179

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	55
Abbildung 3-2: Rangfolge von patientenrelevanten Entscheidungskriterien bei der Wahl einer Lungenkrebs-Therapie	155

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AKT1	V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog 1
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ATP	Adenosin-Triphosphat
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein (Brustkrebs-Resistenz-Protein)
BI	Boehringer Ingelheim
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
Del 19	Deletionen im Exon 19
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EML4-ALK	Echinoderm Microtubule-Associated Protein Like 4-Anaplastic Lymphoma Kinase
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ErbB	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
ESMO	European Society of Medical Oncology
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EURTAC	European Tarceva versus Chemotherapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ILD	Interstitial Lung Disease (interstitielle Lungenerkrankung)
IPASS	Iressa Pan-Asia Study
IU	International Unit
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KKR	Klinisches Krebsregister
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
KRAS	V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KV	Kassenärztliche Vereinigung
L858R	Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MAP2K1	Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
NIS	Nicht-interventionelle Studie

Abkürzung	Bedeutung
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OAT	Organischer Anionentransporter
OATP	Organisches Anionentransporter-Polypeptid
OCT	Organischer Kationentransporter
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-glycoprotein (P-Glykoprotein)
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha
PS	Performance Status (Allgemeinzustand)
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLK	Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
TRM	Tumorregister München
TTF1	Thyroid Transcription Factor 1
UGT1A1	Uridin-5'-Diphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

Abkürzung	Bedeutung
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

Boehringer Ingelheim (BI) vergleicht sich hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) mit den nachfolgenden Wirkstoffen bzw. Kombinationen und trifft die Wahl der ZVT auf Basis der besten verfügbaren Evidenz für die unterschiedlichen Patientenpopulationen. Damit ergeben sich die nachfolgenden ZVT:

Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 0-1

ZVT: Cisplatin+Pemetrexed (Cisplatin+Gemcitabin)

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

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

Patienten ohne Vorbehandlung mit ECOG-PS 2

ZVT: Erlotinib oder Gefitinib

Begründung: In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinischen Onkologie (DGHO) sowie der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (European Society of Medical Oncology [ESMO]) zur Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC wird in der Erstlinie der Einsatz eines Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) bei Vorliegen einer EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor [epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor])-Mutation bis zu einem ECOG-PS von 3 als eine Therapieoption empfohlen.

Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

ZVT: Erlotinib oder Gefitinib

Begründung: Nach der aktuellen S3-Leitlinie kann bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie eine Behandlung mit Erlotinib bzw. bei aktivierenden EGFR-Mutationen auch mit Gefitinib erfolgen. Gleiches gilt für die Folgelinien. Die ESMO Leitlinien betonen zudem, dass jeder Patient mit einer aktivierenden EGFR-Mutation bis zu einem ECOG-PS von 2 einen TKI in der Zweit- oder Folgelinie erhalten sollte, wenn dies zuvor noch nicht erfolgt ist.

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 7.11.2014 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Afatinib (Beratungsanforderung 2014-B-076) statt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). Demnach wurden vom G-BA für Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven, erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen, folgende Alternativen hinsichtlich der ZVT empfohlen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015):

Tabelle 3-A: Zweckmäßige Vergleichstherapie laut G-BA Beratung (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015)

Anwendungsgebiet	ZVT
Für Patienten ohne Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib oder Gefitinib <i>oder</i> • Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> - 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 Arzneimittelrichtlinie)¹ • Patienten mit ECOG-PS 2: alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib oder Gefitinib <i>oder</i> • Docetaxel oder Pemetrexed
<p>¹ Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der GKV off-label für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

Erläuterung

Die Geschäftsstelle erläutert, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC¹, UICC²), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Tumorhistologie, Treibermutationen und dem Therapiewunsch des Patienten. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten, was angesichts definierter Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015).

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

- Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens kann gegenüber einer oder auch mehreren der genannten Vergleichstherapien erfolgen.
- Unabhängig von der Wahl der ZVT durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) müssen im Dossier jedoch sämtliche verfügbare Studienberichte zu direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten sein (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015).

BI Position zu den Änderungen der ZVT

Wie im Antwortschreiben zur Niederschrift des Beratungsgespräches (Beratungsanforderung 2014-B-076) erläutert (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a) vertritt BI weiterhin die Auffassung, dass die vom G-BA am 8.05.2014 festgelegten ZVT für Afatinib (Tabelle 3-B; [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b]) zutreffen und den Anforderungen nach § 6 Abs. 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA entsprechen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014c). Die vom G-BA vorgenommenen Änderungen/Ergänzungen der ZVT (Tabelle 3-A) sind aus Sicht von BI nicht sachgerecht.

¹ IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer

² UICC: Union for International Cancer Control

Tabelle 3-B: Vom G-BA im Beschluss zur Afatinib Nutzenbewertung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b)

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Vom G-BA wurden für das Anwendungsgebiet „Afatinib als Monotherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven, erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen“ die unter 3.1.1 genannten ZVT empfohlen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015) bzw. festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b). BI stellt in diesem Dossier die beste verfügbare Evidenz dar.

Patienten ohne Vorbehandlung (Erstlinie)

Begründung für die Wahl der ZVT bei Patienten ohne Vorbehandlung

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

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

Tabelle 3-C: Histologische Subtypen des NSCLC in Deutschland

Histologie	Anteil der Patienten je histologische Subgruppe (in %)		
	Minimum	Mittelwert	Maximum
Plattenepithelkarzinom	22,7%	25,18%	29,0%
Adenokarzinom	63,1%	65,95%	71,4%
Großzelliges Karzinom	3,3%	5,50%	8,4%
Sonstige/andere NSCLC	2,2%	3,36%	4,9%
NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)			

Quellen: (IMS Health, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014; Tessen, 2014)

Genetische Veränderungen (Mutationen) des Tumors treten häufiger bei bestimmten feingeweblichen Subtypen auf – so z. B. EGFR-Mutationen überwiegend bei Patienten mit Adenokarzinomen der Lunge (Herbst et al., 2008). Eine Auswertung des IMS Oncology Analyzer zeigt, dass es sich bei 94,3% der Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen um Adenokarzinome handelt (IMS Health, 2014). Die Daten einer Kohortenstudie aus Deutschland mit 552 NSCLC-Patienten bestätigen ebenfalls einen sehr hohen Anteil von Adenokarzinomen unter allen NSCLC-Tumoren mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Boch et al., 2013).

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

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

Diese Schlussfolgerung bestätigte sich auch aufgrund der Ergebnisse der prospektiven, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, die in einem

nahezu übereinstimmenden Setting unterschiedliche platinbasierte Kombinationschemotherapien mit einer Afatinib-Monotherapie verglichen haben (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a; Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b; Wu et al., 2014). Die Studie LUX-Lung 3 verwendete die Platindoublette Cisplatin+Pemetrexed, während die Studie LUX-Lung 6, aufgrund des fehlenden Zulassungsstatus für Pemetrexed in Asien, die Kombination Cisplatin+Gemcitabin einsetzte. Die HR für das PFS (Progression Free Survival [progressionsfreies Überleben]) für Afatinib im Vergleich zum Kontrollarm Cisplatin+Gemcitabin der LUX-Lung 6 Studie (HR: 0,28; 95%-KI: [0,20; 0,39]; $p < 0,0001$) deutete auf eine noch stärkere Risiko-Reduktion durch Afatinib hin, als es im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed in der LUX-Lung 3 Studie (HR: 0,58; 95%-KI: [0,43; 0,78]; $p = 0,0004$) der Fall war. Daher ist eine bessere Wirksamkeit von Cisplatin+Pemetrexed im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin anzunehmen. Zudem zeigen die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen dieser beiden Studien, dass Cisplatin+Pemetrexed besser verträglich ist als Cisplatin+Gemcitabin (siehe Modul 4A, Kapitel 4.3.1.3.1)³. Diese Ergebnisse sind eine Bestätigung der Erkenntnisse der oben erwähnten Studie von Scagliotti et al. (2008) (Scagliotti et al., 2008).

Des Weiteren bestätigte die Meta-Analyse von Treat et al. (2012) basierend auf drei großen, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien (Scagliotti et al., 2002; Scagliotti et al., 2008; Treat et al., 2010) nicht nur eine OS-Überlegenheit von Cisplatin+Pemetrexed im Vergleich zu Cisplatin+Gemcitabin, sondern auch gegenüber Cisplatin+Vinorelbin (Treat et al., 2012).

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

Die deutsche S3-Leitlinie aus dem Jahr 2010 empfiehlt bei Patienten im Stadium IIIB/IV nach UICC Version 7⁴ in gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1) den Einsatz einer Kombination aus Cisplatin und einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) (Goeckenjan et al., 2010).

³ Die in diesem Abschnitt präsentierten Ergebnisse stammen aus den für das PFS präspezifizierten Datenschnitten („PFS-Datenschnitt“) der LUX-Lung 3 Studie und der LUX-Lung 6 Studie. Ergebnisse aus weiteren Datenschnitten sind in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden. Ein Vergleich der im Dossier dargestellten Datenschnitte zeigt, dass konsistente Ergebnisse hinsichtlich der Punktschätzer, der Konfidenzintervalle und p-Werte der patientenrelevanten Endpunkte in der Gesamtpopulation vorliegen.

⁴ Empfehlungen gelten für UICC 7. Auflage, zum Teil basierend auf Studienergebnissen nach älteren UICC-Auflagen.

Die aktuelleren klinischen Praxisleitlinien (Clinical Practice Guidelines) der ESMO (Reck et al., 2014) empfehlen Pemetrexed als bevorzugten Kombinationspartner mit Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin oder Docetaxel bei Patienten mit nicht-plattenepitheliales NSCLC im Stadium IV (UICC 7. Auflage⁴) aufgrund des für diese histologische Subgruppe nachgewiesenen Überlebensvorteils gegenüber Gemcitabin (Scagliotti et al., 2008) und gegenüber anderen Chemotherapien (Evidenzlevel II) (Li et al., 2012).

In Analogie zu den ESMO-Richtlinien empfehlen die Praxisleitlinien des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) in der aktuellen Version 3.2015 gleichfalls die Kombinationschemotherapie Cisplatin+Pemetrexed bei fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IV (UICC 7. Auflage⁴) und nicht-plattenepithelialer Histologie aufgrund der höheren Wirksamkeit bei gleichzeitig verminderter Toxizität gegenüber Cisplatin+Gemcitabin (Ettinger et al., 2015).

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

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

Aus den oben aufgeführten Gründen erfolgt somit der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Afatinib gemäß G-BA Empfehlung im Vergleich zu Cisplatin+Pemetrexed. Neben der LUX-Lung 3 Studie mit dem der ZVT entsprechenden Vergleichsarm (Cisplatin+Pemetrexed) wurde in diesem Dossier auch unterstützend die LUX-Lung 6 Studie dargestellt. Das Studiendesign der LUX-Lung 6 Studie ist im Wesentlichen identisch mit dem der LUX-Lung 3 Studie, unterscheidet sich aber regional zulassungsbedingt (keine Zulassung von Pemetrexed in China) im Vergleichsarm (Cisplatin+Gemcitabin) von der LUX-Lung 3 Studie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a; Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b; Wu et al., 2014).

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

Für die Erstlinien-Patienten mit ECOG-PS 2 wurden Erlotinib oder Gefitinib entsprechend der aktuellen Leitlinie der DGHO (Griesinger et al., 2015) als ZVT gewählt. In den Leitlinien der DGHO sowie der ESMO (Reck et al., 2014) zur Behandlung des fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC wird in der Erstlinie der Einsatz eines TKI bei Vorliegen

einer aktivierenden EGFR-Mutation bis zu einem ECOG-PS von 3 als eine Therapieoption empfohlen.

Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

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

Für Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung wurden Erlotinib oder Gefitinib als ZVT gewählt.

Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit einer Erkrankungsprogression nach primärer Chemotherapie empfiehlt die S3-Leitlinie die Durchführung einer Zweitlinien-Therapie bis zum Progress oder bis zum Auftreten von Toxizitäten (Empfehlungsgrad A). Dabei kann sowohl eine zweite Chemotherapie mit Docetaxel bzw. Pemetrexed oder aber eine Behandlung mit Erlotinib durchgeführt werden. Entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie kann bei Patienten, die nach einer Zweitlinien-Therapie progredient sind, eine Drittlinien-Therapie durchgeführt werden (Empfehlungsgrad B). In diesem Fall steht Erlotinib bzw. bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen Gefitinib als zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung. Bei Patienten mit längerfristigem Krankheitsverlauf kann bei entsprechender klinischer Situation und akzeptablem Risikoprofil zur Symptomkontrolle eine weitere Antitumortherapie auch nach der Drittlinien-Behandlung eingesetzt werden (Empfehlungsgrad D) (Goeckenjan et al., 2010).

Die ESMO Leitlinien (Reck et al., 2014) betonen zudem, dass jeder Patient mit einer aktivierenden EGFR-Mutation bis zu einem ECOG-PS von 2 einen EGFR-TKI in der Zweit- oder Folgelinie erhalten sollte, wenn dies zuvor noch nicht erfolgt ist.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

- ASCO (American Society of Clinical Oncology) (Azzoli et al., 2009; Azzoli et al., 2012),
- DGHO (Griesinger et al., 2015),
- ESMO (Reck et al., 2014),
- IASLC (Lindeman et al., 2013),
- NCCN (Ettinger et al., 2015)
- S3-Leitlinie der DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin) und der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) (Goeckenjan et al., 2010).

Von den identifizierten Leitlinien wurden diejenigen ausgewählt und für Abschnitt 3.1.2 verwendet, die national und international anerkannt sind und Aussagen zur Wahl der am besten geeigneten ZVT enthielten. Zudem wurde in der Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) nach Literatur gesucht, die die Argumentationslinien der Leitlinien unterstützt.

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] Al-Saleh, K., Quinton, C. & Ellis, P. M. 2012. Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol*, 19 (1), e9-e15.
- [2] Azzoli, C. G., Baker, S., Jr., Temin, S., et al. 2009. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 27 (36), 6251-66.
- [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] Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., et al. 2013. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*, 3 (4).
- [5] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. Clinical Trial Report (Primary Analysis): LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U13-1625-01. (Data on file) 24.04.2013.
- [6] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Clinical Trial Report (Primary analysis; Revision 1): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U12-1199-02. (Data on file) Date of Revision: 18.02.2013.
- [7] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014a. Anmerkungen zur Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-076. Afatinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Data on file) 15.12.2014.
- [8] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014b. Clinical Trial Report (OS Analysis): LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: c02365225-01. (Data on file) 25.07.2014.
- [9] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014c. Clinical Trial Report (OS Analysis): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: c02220193-02. (Data on file) 22.04.2014.
- [10] Devesa, S. S., Bray, F., Vizcaino, A. P., et al. 2005. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*, 117 (2), 294-9.
- [11] Ettinger, D., Wood, D., Akerley, W., et al. 2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2015 Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 14.01.2015].

- [12] 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.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Beratungsanforderung 2014-B-076. Afatinib zur Behandlung des EGFR-Mutation-positiven NSCLC - Anforderungen an die Wiedereinreichung (Data on file) 15.08.2014.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. 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. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf? [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014c. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 19. November 2014. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-076. Afatinib zur Behandlung des Lungenkarzinoms (Data on file) 27.01.2015.
- [17] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2, e1-164.
- [18] Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., et al. 2015. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: April 2015. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 16.04.2015].
- [19] Herbst, R. S., Heymach, J. V. & Lippman, S. M. 2008. Lung cancer. *N Engl J Med*, 359 (13), 1367-80.
- [20] IMS Health 2014. Assessment of Patient Population with NSCLC by Stage, ECOG-PS, EGFR Mutation Status and lines of therapy in Germany based on IMS[®] Oncology Analyzer. (Data on file) DD.03.2015.
- [21] Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team 2014. Ipsos EU Oncology Monitor, Germany. Marktforschungsstudie im Auftrag für Boehringer-Ingelheim. Kommerzielle Marktforschungsstudie käuflich erwerbbar. NSCLC report, Q3 2014 MAT. Data on file.
- [22] Li, M., Zhang, Q., Fu, P., et al. 2012. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 7 (5), e37229.
- [23] Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Beasley, M. B., et al. 2013. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*, 8 (7), 823-859.
- [24] 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.

- [25] 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.
- [26] Scagliotti, G. V., De Marinis, F., Rinaldi, M., et al. 2002. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 20 (21), 4285-91.
- [27] Scagliotti, G. V., Parikh, P., von Pawel, J., et al. 2008. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26 (21), 3543-51.
- [28] 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.
- [29] Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., et al. 2013. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*, 31 (27), 3327-3334.
- [30] Tessen, H. W. 2014. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Siebte Zwischenauswertung. Datenstand 31.01.2014. Data on file.
- [31] Treat, J., Scagliotti, G. V., Peng, G., et al. 2012. Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials. *Lung Cancer*, 76 (2), 222-7.
- [32] Treat, J. A., Gonin, R., Socinski, M. A., et al. 2010. A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 21 (3), 540-7.
- [33] Wu, Y. L., Zhou, C., Hu, C. P., et al. 2014. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15 (2), 213-22.
- [34] Yang, J. C., Hirsh, V., Schuler, M., et al. 2013. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*, 31 (27), 3342-3350.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.1

Lungenkrebs ist weltweit die häufigste Krebsform und tritt besonders oft in entwickelten Ländern in Nordamerika und Europa auf. In Deutschland ist Lungenkrebs eine der häufigsten Krebserkrankungen.

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

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

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (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.

Für die Beschreibung der Erkrankung wurde überwiegend die deutsche S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (Goeckenjan et al., 2010) herangezogen. Da es sich bei der Zielpopulation um EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen handelt, werden im Folgenden fokussiert Daten zum NSCLC dargestellt. Für die Beschreibung der molekularpathologischen Klassifikation des NSCLC und der Beschreibung der EGFR-Mutationen wurden Übersichtsarbeiten verwendet.

Lungenkrebs/NSCLC: Häufigkeit, Diagnosezeitpunkt, Krankheitsverlauf und Symptome

Weltweit ist Lungenkrebs die häufigste Krebsform, wobei die geografische Verteilung große Unterschiede aufweist. Am meisten tritt Lungenkrebs in entwickelten Ländern, in Nordamerika und Europa, auf und seltener in Entwicklungsländern (Goeckenjan et al., 2010). In Deutschland wurden im Jahr 2010 bei 35.038 Männern und bei 17.030 Frauen Lungenkrebs diagnostiziert, 29.381 Männer und 13.627 Frauen verstarben daran (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013). Lungenkrebs ist in Deutschland die vierthäufigste Krebserkrankung mit einem Anteil von 10,3% aller neuen Krebserkrankungen (International Agency for Research in Cancer, 2012).

Phänotypisch wird zwischen dem NSCLC und dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer [SCLC]) unterschieden. Bei 80,3%-82,0% der Lungenkrebsfälle handelt es sich um NSCLC (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; Tessen, 2014; Tumorregister München, 2014a; Tumorregister München, 2014b). Die Differenzierung zwischen diesen beiden Klassen ist von großer Bedeutung, da sich die Biologie und dementsprechend die Therapieansätze von NSCLC und SCLC grundsätzlich unterscheiden (Goeckenjan et al., 2010). Beim NSCLC differenziert man zudem folgende histopathologische Subtypen: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und sonstige/andere Karzinome (adenoplattenepitheliales Karzinom, sarkomatoides Karzinom, Karzinoidtumor und Speicheldrüsentumor) (Goeckenjan et al., 2010). Durch Immunhistologie kann z. B. mittels des Markers TTF1 (Thyroid Transcription Factor 1) ein Adenokarzinom differentialdiagnostisch identifiziert werden (Gahr et al., 2013). Die aktuellsten Daten aus Deutschland zur Häufigkeitsverteilung der Subtypen des NSCLC sind in Tabelle 3-C bzw. Tabelle 3-Q aufgeführt. Ein Großteil der NSCLC-Patienten hatte ein Adenokarzinom (Mittelwert: 65,95%). Durchschnittlich wurde bei 25,18% der NSCLC-Patienten in Deutschland ein Plattenepithelkarzinom, bei 5,50% ein großzelliges und bei 3,36% sonstige/andere Karzinome diagnostiziert.

Bei etwa 10% der Lungenkarzinome ist in der westlichen Welt eine aktivierende EGFR-Mutation nachweisbar (Paez et al., 2004; Köhler und Schuler, 2011). Bezogen auf Adenokarzinome und das Krankheitsstadium IIIB/IV handelt es sich gar um 24,5% der Patienten, die aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen (IMS Health, 2014).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von NSCLC-Patienten in Deutschland liegt zur Zeit in einem Bereich um die 20% (Tumorregister München, 2014c). Im Vergleich zu NSCLC-Patienten mit EGFR-Wildtyp, haben solche mit aktivierenden EGFR-Mutationen eine etwas längere Lebenserwartung, unabhängig davon welche Therapie sie erhalten (Bell et al., 2005; Eberhard et al., 2005). Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die relative Überlebensrate der Patienten ab. So liegt z. B. die relative 5-Jahres-Überlebensrate aus den Diagnosejahrgängen 1988 bis 2012 von Patienten mit NSCLC im Stadium III (UICC 6. Auflage) bei 10,4%, und die von Patienten im Stadium IV (UICC 6. Auflage) bei 3,0%

(Tumorregister München, 2014c). Nach einem Jahr sind bereits mehr als 50% dieser NSCLC-Patienten verstorben (Tumorregister München, 2014c). Die 5-Jahres-Überlebensraten von NSCLC-Patienten, die nach der 7. UICC Auflage dem Stadium IIIB oder IV zugeordnet werden, liegen bei Patienten im Stadium IIIB bei 7% bzw. 9% (klinische bzw. pathologische Stadieneinteilung) und bei Patienten im Stadium IV bei 2% bzw. 13% (klinische bzw. pathologische Stadieneinteilung) (Goldstraw et al., 2007; Detterbeck et al., 2009).

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

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

Bei einem weiteren Drittel der Lungenkarzinom-Patienten treten systemische Symptome, im Dossier als tumorassoziiert bezeichnet, wie z. B. Anorexie, Gewichtsverlust oder Schwächegefühl (Asthenie), auf (Goeckenjan et al., 2010). Bei dem letzten Drittel der Patienten sind spezifische Symptome für einen definierten Metastasierungsort vorhanden (Goeckenjan et al., 2010). Metastasen bilden sich bevorzugt in Knochen, Leber, Nebennieren, intraabdominellen Lymphknoten, Hirn und axillären, supraklavikulären sowie zervikalen Lymphknoten (Goeckenjan et al., 2010). Neben den hier bereits erwähnten Symptomen zählen unter anderem Verstopfung, Fatigue, Schlaflosigkeit und Appetitverlust zu häufigen Symptomen bei Lungenkrebs-Patienten (Krech et al., 1992). Die krankheitsspezifischen Symptome stellen bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs eine große Belastung dar, was sich wiederum negativ auf die Funktionalität und die Lebensqualität (Quality of Life [QoL]) der Tumorerkrankten auswirken kann (McCannon und Temel, 2012). Krebs und seine Behandlung haben einen großen Einfluss auf das Leben der Patienten, was zu Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit, der Teilnahme an gewöhnlichen gesellschaftlichen Aktivitäten (Velikova et al., 2012) und im Familienalltag (Sarna et al., 2002) führen kann. Einige der häufigsten initialen Symptome bei Lungenkrebs sind Husten (8%-75%), Dyspnoe (3%-60%) und Brustschmerzen (20%-49%) (Spiro et al., 2007). Diese Symptome haben gravierende Auswirkungen auf den Lebensalltag der Patienten. Die Patienten sind kaum belastbar und können normale Aktivitäten, wie beispielsweise Treppensteigen, nur noch mit Mühe bewältigen. Insbesondere stellt die Dyspnoe eine schwerwiegende Beeinträchtigung dar, denn Atemnot äußert sich nicht nur als lebensbedrohliches Symptom, sie verursacht

bereits bei geringer Ausprägung Angstzustände (Redaktion Journal Onkologie, 2013). In einer Studie mit 120 Patienten mit Lungenkarzinomen aller Krankheitsstadien, in der 87% der Patienten von Dyspnoe betroffen waren, berichteten Patienten mit stark ausgeprägter Dyspnoe von einer signifikant geringeren Lebensqualität und nahmen außerdem Schmerzen und Angstzustände verstärkt wahr (Smith et al., 2001). Generell wird die QoL von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC durch Faktoren beeinflusst, die mit der Person selbst, der Krankheit und der Behandlung verbunden sind (Plunkett et al., 2003).

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

- 1) den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire Core-30), der generelle Aspekte der Lebensqualität bei einer Krebserkrankung abdeckt, sowie
- 2) krankheits- und behandlungsspezifische Fragebögen (Aaronson et al., 1993; Bergman et al., 1994),

wobei der Zusatzfragebogen EORTC QLQ-LC13 (Quality of Life Questionnaire Lung Cancer-13) spezifisch für Lungenkrebs-Patienten entwickelt wurde. Die beiden EORTC QLQ-Fragebögen umfassen neben den zuvor als tumorbedingt beschriebenen Symptomen Husten, Dyspnoe, Brustschmerzen und Bluthusten noch weitere Symptome wie Schmerzen in Arm und Schulter sowie andere Schmerzen, Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, periphere Neuropathie, Haarausfall, Bluthusten, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (Aaronson et al., 1993; Bergman et al., 1994). Wie aus systematischen Reviews hervorgeht, ist der EORTC QLQ-C30 einer der meist verwendeten Fragebögen in randomisierten Studien der Onkologie (Velikova et al., 2012).

Obwohl sich das Therapieansprechen mit der Entwicklung der neuen, zielgerichteten Substanzen bei NSCLC-Patienten verbessert hat, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine lange Überlebenszeit haben, weiterhin gering. Bisher konnte in keiner Zulassungsstudie der reversiblen EGFR-TKI (Erlotinib und Gefitinib) ein Überlebensvorteil bei NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen gezeigt werden (Melosky, 2014). Daher hat eine Verbesserung und/oder Stabilisierung der QoL durch die Kontrolle physischer Symptome, insbesondere der stark belastenden respiratorischen Symptome wie Dyspnoe, Husten und Bluthusten, Priorität (McCannon und Temel, 2012). Anhand einer Conjoint-Analyse wurden die Behandlungspräferenzen von NSCLC-Erkrankten ermittelt, hierbei wurde als bedeutendstes Behandlungsrisiko Fatigue gefolgt von Diarrhö gesehen. Die Verlängerung des PFS zusammen mit der Verbesserung der Schwere der Symptome (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) war den Befragten am wichtigsten und stieg mit der Verlängerung des PFS an (Bridges et al., 2012). Diese Ergebnisse wurden im Rahmen eines Discrete Choice Experiments mit 211 erwachsenen NSCLC-Patienten aus Deutschland bestätigt. Aus Patientensicht stellen die Zeit ohne Fortschreiten des Tumors sowie die

Behandlung von tumorbedingten Symptomen (Schmerzen, Husten und Dyspnoe) die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie dar. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) wie Übelkeit und Erbrechen folgt an zweiter Stelle, gefolgt von Hautausschlag, Durchfall (Diarrhö) und Müdigkeit/Mattigkeit (Fatigue) (Mühlbacher und Bethge, 2014).⁵

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

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten sowie Risikofaktoren des NSCLC

Die Erkrankungshäufigkeit von NSCLC ist abhängig vom Geschlecht. So waren 68,4% der Patienten, die von 1988 bis einschließlich 2012 mit NSCLC diagnostiziert und ins Tumorregister München eingeschlossen wurden, männlich. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten betrug 18,3% bei Männern und 23,0% bei Frauen (Tumorregister München, 2014c). Bei Männern sind 26% aller Krebstodesfälle auf Lungenkrebs zurückzuführen, bei Frauen 10%. Das mittlere Erkrankungsalter unterscheidet sich bei Männern und Frauen kaum und beträgt etwa 67 Jahre bei Männern und 66 Jahre bei Frauen (Tumorregister München, 2014a).

⁵ Die Studien von Bridges et al. (2012) und Mühlbacher und Bethge (2014) widerlegten die Nullhypothese, dass die unerwünschten Effekte eine vergleichbare Relevanz wie tumorassoziierte Symptome oder PFS haben. Obwohl die Forschungsfrage in beiden Studien OS nicht berücksichtigte, ist von einer Umkehr der Ränge nicht auszugehen.

Krebs entsteht normalerweise über einen mehrstufigen Prozess, der sich über Jahrzehnte erstrecken kann. Dieser Prozess wird durch die progressive Akkumulation von Mutationen und epigenetischen Anomalitäten bei der Expression von diversen Genen verursacht (Weinstein und Joe, 2008). Kanzerogene Substanzen, mit denen der Mensch im Laufe seines Lebens in Kontakt kommt, begünstigen zusätzlich die Entstehung von Krebs. Für einige Substanzen, die im Tabakrauch enthalten sind, wie z. B. polyzyklische, aromatische Kohlenwasserstoffe, N-Nitrosamine, aromatische Amine und andere, konnte die karzinogene Wirkung für das NSCLC bereits nachgewiesen werden (Hecht, 1999; Alberg et al., 2007). Dennoch konnten aktuelle Studien aufzeigen, dass ein beträchtlicher Anteil der NSCLC-Patienten Nieraucher ist (Rudin et al., 2009). Pham et al. (Pham et al., 2006), sowie Gahr et al. (Gahr et al., 2013) beschrieben einen dosisabhängigen Effekt zwischen Zigarettenkonsum und dem Auftreten von EGFR-Mutationen. Patienten mit einem limitierten Zigarettenkonsum (<15 Packungs-Jahre) zeigten eine mit den Nierauchern vergleichbare, hohe Inzidenz für EGFR-Mutationen und Patienten mit einem hohen Zigarettenkonsum (>15 Packungs-Jahre) wiesen signifikant weniger EGFR-Mutationen auf.

Allgemein kommen EGFR-Mutationen häufiger bei Nichtrauchern, Patienten mit Adenokarzinom, weiblichem Geschlecht und asiatischer Herkunft vor (Haneda et al., 2006; Shigematsu und Gazdar, 2006; Herbst et al., 2008; Rosell et al., 2009).

NSCLC: Diagnose und Stadien der Erkrankung

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

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

Die 7. UICC Auflage der TNM-Klassifikation (Tabelle 3-D) und Stadieneinteilung (Tabelle 3-E) unterscheidet verschiedene Stadien (0, I, II, III, IV), die sich in ihrer Tumorausdehnung (Tx; Tis, T0-T4) und/oder Lymphknotenmetastasenbildung (regionäre Lymphknotenmetastasen [Nx; N0-N3] und/oder Fernmetastasen [Mx; M0-M1]) unterscheiden. Bis auf das Stadium IV werden die einzelnen Stadien in weitere Subgruppen untergliedert (IA, IB; IIA, IIB; IIIA, IIIB). Zur Ausbildung von Metastasen kommt es ab Stadium IIA, Fernmetastasen liegen erst ab Stadium IIIB vor. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Stadien ist in Tabelle 3-E zu finden.

Durch die Veränderung der TNM-Deskriptoren von der 6. zur 7. UICC-Auflage kam es zu einer Verschiebung der Stadien. Insgesamt wurden 10 Untergruppen heruntergestuft und 7 hochgestuft (Nair et al., 2011). So werden z. B. Patienten mit einem malignen Pleura- oder Perikarderguss, die zuvor dem Stadium IIIB (wet) zugeordnet wurden, in der 7. UICC Auflage dem Stadium IV zugeordnet, so dass das ehemalige Stadium IIIB (wet) komplett in das Stadium IV übergegangen ist. Patienten mit separierten Tumorknoten im gleichen Lungenlappen, die zuvor dem Stadium IV zugeteilt wurden (UICC 6. Auflage), werden jetzt (UICC 7. Auflage), sofern keine Lymphknotenmetastasen vorliegen, dem Stadium IIB bzw. bei Nachweis von Metastasen in ipsilateralen hilären, subcarinalen oder mediastinalen Lymphknoten dem Stadium IIIA zugeordnet (Nair et al., 2011).

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

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

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

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

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

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

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

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

2007/2008 in Deutschland erhobene Daten zeigen, dass die Stadienverteilung von Lungenkrebs bei Männern und Frauen recht ähnlich ist (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012). In Deutschland liegt der Anteil von NSCLC-Patienten, bei denen das Stadium IIIB/IV bei Erstdiagnose vorlag, zwischen 52,7% und 89,4% (siehe Tabelle 3-O). Die Überlebenszeit von Patienten im

Stadium IIIB/IV (UICC 7. Auflage⁶) ist begrenzt und beträgt im Median 8-12 Monate. Behandlungsziele solcher Patienten sind:

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

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

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

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

Tabelle 3-F: Definition des ECOG-PS

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

Quelle: nach (Oken et al., 1982)

⁶ Empfehlungen gelten für UICC 7. Auflage, zum Teil basierend auf Studienergebnissen nach älteren UICC-Auflagen.

Molekular-pathologische Klassifikation des NSCLC

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei etwa 10% der Lungenkarzinome in der westlichen Welt und 30%-50% der Tumoren im asiatischen Raum sind aktivierende Mutationen (v. a. Exon-19-Deletionen und L858R-Punktmutationen) des EGFR nachweisbar (Paez et al., 2004; Köhler und Schuler, 2011). Laut einer aktuellen Datenbankanalyse des IMS Oncology Analyzer wiesen 24,5% der neu diagnostizierten NSCLC-Patienten mit einem Adenokarzinom (n=174) eine aktivierende EGFR-Mutation auf (IMS Health, 2014).

Etwa 90% aller aktivierenden EGFR-Mutationen liegen in einem kleinen Bereich des EGFR-Gens in den Exonen 18-21. Die häufigsten Mutationen (70-90%) sind eine Deletion ohne Rasterverschiebung im Exon 19 (Del 19), die die Codons 746-750 umfasst, sowie eine Punktmutation im Exon 21, die zu einer Substitution von Leucin durch Arginin an Position 858 (L858R) führt. Weniger häufig finden sich Mutationen von G719 im Exon 18 und L861 im Exon 21 (Heukamp et al., 2011). Bei den seltenen⁷ EGFR-Mutationen ist zu berücksichtigen, dass es sich um zahlreiche unterschiedliche Einzelmutationen oder auch Kombinationen mehrerer Mutationen handelt. Somit ist diese Subgruppe sehr klein und heterogen. Zudem zeigen NSCLC-Patienten mit seltenen Mutationen des EGFR-Gens ein variierendes Tumoransprechen bei der Behandlung mit einem reversiblen EGFR-TKI oder dem ErbB-Familienblocker Afatinib (Massarelli et al., 2013; Yang et al., 2013a) (siehe auch Modul 4A, [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2015]).

Definition der Zielpopulation

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

⁷ In den Studienberichten der LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie auch als „andere“ EGFR-Mutationen bezeichnet, im Folgenden immer „seltene“ EGFR-Mutationen genannt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Zusammenfassung des Abschnitts 3.2.2

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

Afatinib ist ein solcher irreversibler ErbB-Familienblocker, der in zwei zulassungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial [RCT]) in der Erstlinien-Therapie eine deutliche Verlängerung des PFS und eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verzögerung der Verschlechterung von NSCLC-Symptomen gegenüber Cisplatin+Pemetrexed, dem allgemein anerkannten Therapiestandard in Deutschland, sowie Cisplatin+Gemcitabin beim fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen erreicht hat. Auch die Lebensqualität verbesserte sich durch die Behandlung mit Afatinib. Bei Patienten mit der häufigsten EGFR-Mutation, Del 19, konnte zusätzlich ein klinisch hoch relevanter Überlebensvorteil von über einem Jahr nachgewiesen werden. Zudem zeigte Afatinib in einer Netzwerk-Meta-Analyse einen positiven Trend für die Endpunkte OS sowie einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFS gegenüber Erlotinib und Gefitinib bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen. Des Weiteren bestätigte eine einarmige Phase-II-Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Afatinib auch in der Zweitlinien-Therapie.

In-vivo- und *in-vitro*-Daten zur Wirksamkeit von Afatinib vs. Erlotinib und Gefitinib unterstützen die Annahme, dass der irreversible ErbB-Familienblocker bei der Behandlung von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen ein breiteres Wirksamkeitsspektrum hat. Darüber hinaus zeigen die pharmakokinetischen Daten, dass Afatinib durch den hepatischen Metabolismus kaum beeinflusst wird.

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

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über 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.

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

Vor Einführung der neuen zielgerichteten Therapien standen lediglich verschiedene platinbasierte Chemotherapiekombinationen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC zur Verfügung. Durch palliative Chemotherapien konnte die Überlebenszeit der Patienten nur gering verlängert werden (Griesinger et al., 2015). Zusätzlich wiesen diese systemischen Chemotherapiekombinationen jedoch nur eine mäßige spezifische Wirksamkeit auf. Durch die Einführung der reversiblen EGFR-TKI Erlotinib und Gefitinib konnten erstmals wieder Fortschritte in der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen (Verlängerung des PFS, Symptomkontrolle, Verbesserung der HRQoL) erreicht werden (Erlotinib: [Shepherd et al., 2005; Rosell et al., 2012]; Gefitinib [Mok et al., 2009; Douillard et al., 2010]).

Die relativ neue Medikamentengruppe der zielgerichteten EGFR-TKI ist der platinhaltigen Kombinationschemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und aktivierenden EGFR-Mutationen nicht nur in der Wirksamkeit überlegen, sondern ist dabei insgesamt auch besser verträglich (Köhler und Schuler, 2013). Während in der Studie von Scagliotti et al. (2008) die bisher besten Ergebnisse für die Chemotherapiekombination von Cisplatin+Pemetrexed mit einem PFS von 5,3 versus 4,7 Monaten für die Cisplatin+Gemcitabin Kombination erreicht wurden (Scagliotti et al., 2008), zeigen die Ergebnisse der IPASS-Studie ein PFS für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen in der Gefitinib-Gruppe von 9,5 versus 6,3 Monaten für die Carboplatin+Paclitaxel-Behandlungsgruppe (Mok et al., 2009; Fukuoka et al., 2011). In der europäischen Zulassungsstudie EURTAC konnte ein ähnlicher PFS-Wert für die Erlotinib-Gruppe von 9,7 versus 5,2 Monaten für den Chemotherapie-Vergleichsarm bei NSCLC-Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen (Del 19, L858R) erreicht werden (Rosell et al., 2012). In der asiatischen Phase III-Studie ENSURE betrug das PFS 11,0 Monate im Erlotinib-Arm versus 5,5 Monate im Cisplatin+Gemcitabin-Arm (Wu et al., 2013).

Trotz dieser evidenten Überlegenheit der reversiblen EGFR-TKI gegenüber der Kombinationschemotherapie in Bezug auf den Endpunkt PFS, konnte bisher keine dieser Zulassungsstudien einen Überlebensvorteil weder in der Gesamtpopulation noch in den EGFR-Subgruppen nachweisen (Melosky, 2014).

Mit dem Ziel weiterer Therapieverbesserung führten weitere Überlegungen dazu, dass, aufgrund der gegenseitigen Abhängigkeiten aller Mitglieder der ErbB-Familie untereinander,

ein an mehreren Vertretern der ErbB-Familie angreifender TKI, der zudem durch eine dauerhafte Bindung eine verlängerte Inhibition des Rezeptors bewirkt, eine noch stärkere Wirksamkeit erreichen könnte (Doebele et al., 2010).

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

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Afatinib

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

Dieser Wirkmechanismus unterscheidet sich damit von dem der reversiblen TKI Erlotinib und Gefitinib, die lediglich gegen den EGFR gerichtet sind und nur eine reversible Bindung an den Rezeptor erlauben. In der Onkogenese des NSCLC können jedoch mehrere Mitglieder der ErbB-Familie aufgrund einer Mutation eine wichtige Rolle spielen (Yarden und Pines, 2012). Der EGFR ist mit 10%-15% der NSCLC-Patienten das am häufigsten von sogenannten aktivierenden Mutationen betroffene Familienmitglied der ErbB-Familie (Rosell et al., 2009). Die häufigsten EGFR-Mutationen sind Deletionen im Exon 19 (Del 19) und die L858R-Punktmutation im Exon 21 (Heukamp et al., 2011). Demgegenüber gibt es zahlreiche, sogenannte seltene Mutationen des EGFR-Gens, die auf den Exonen 18, 20 und 21 lokalisiert sind (Shigematsu et al., 2005a; Sharma et al., 2007). Für die Signaltransduktion des EGFR ist die Dimerisierung ein entscheidender Schritt. In diesem Zusammenhang wird ErbB2 als bevorzugter Dimerisationspartner beschrieben (Graus-Porta et al., 1997). Zusammen mit ErbB3 bildet ErbB2 das am stärksten wirksamste Onkogen, eine sogenannte „oncogenic unit“ (Hellyer et al., 2001). In 2%-4% aller NSCLC finden sich auch Mutationen im ErbB2-Gen selbst (Spicer und Rudman, 2010). In einer Studie, bei der 3.800 NSCLC-Patienten auf das Vorliegen einer ErbB2-Mutation untersucht wurden, wiesen 1,7% der Patienten (n=65) eine ErbB2 in-frame Insertion in Exon 20 auf (Mazieres et al., 2013). Wie bei EGFR-Mutationen korreliert das Auftreten von ErbB2-Mutationen bei Adenokarzinom-Patienten mit dem weiblichen Geschlecht, dem Nichtraucher-Status und einer asiatischen Herkunft (Shigematsu et al., 2005b). Auch die Bedeutung von ErbB4 in der Fehlregulierung der ErbB-Familien-Signalkaskade gewinnt zunehmend an Bedeutung (Rudloff und Samuels, 2010).

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

reversiblen EGFR-TKI Erlotinib und Gefitinib keine Interaktionen mit Säure-reduzierenden Medikamenten hat und durch den hepatischen Metabolismus kaum beeinflusst wird. Im Gegensatz zu Erlotinib ist für Afatinib aufgrund der Cytochrom-P450 (CYP)-unabhängigen Metabolisierung keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Raucherstatus der Patienten notwendig (Lipp, 2013; Peters et al., 2014).

In-vitro-Daten zur Wirksamkeit von Afatinib im Vergleich zu Erlotinib und Gefitinib unterstützen die Hypothese, dass der irreversible ErbB-Familienblocker bei der Behandlung von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen ein anderes Wirksamkeitsspektrum hat. In Rezeptor-Bindungsstudien zeigte Afatinib eine hohe, selektive, inhibitorische Wirksamkeit gegen ErbB-Kinasen mit mittleren inhibitorischen Konzentrationen (IC_{50}) zwischen 0,5 und 14 nM (Li et al., 2008; Solca et al., 2012).

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

Die klinische Wirksamkeit von Afatinib wurde anhand des breiten LUX-Lung Studienprogramms untersucht. Die Studien zeigen bei behandlungsnaiven oder mit einer Chemotherapie vorbehandelten NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen eine vielversprechende Wirksamkeit (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2011; Yang et al., 2012; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013d; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c; Chen et al., 2013; Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b; Wu et al., 2014).

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

Die bisherigen klinischen Ergebnisse von Phase-III-Studien (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6) zeigen, dass sich der Wirkmechanismus von Afatinib – die irreversible Hemmung sämtlicher Mitglieder der ErbB-Familie – in einer deutlichen Verlängerung des PFS beim fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC widerspiegelt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013d; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b).

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

Zum Zeitpunkt des OS-Datenschnitts der Studie LUX-Lung 3 waren 140 Patienten im Afatinib-Arm (60,9% der Gesamtpopulation) und 73 Patienten im Cisplatin+Pemetrexed-Arm (63,5% der Gesamtpopulation) verstorben. Dies stellt eine ausreichende Anzahl an Ereignissen (insgesamt 61,7% aller möglichen Ereignisse) dar, um eine aussagekräftige Analyse und valide Interpretation der Ergebnisse zum OS zuzulassen. Das mediane OS betrug im Afatinib- und im Cisplatin+Pemetrexed-Arm jeweils 28,2 Monate. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (HR: 0,88; 95%-KI: [0,66; 1,17]; $p=0,3850$) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a).

In der Subgruppe der Patienten mit einer Del 19-Mutation führte die Therapie mit Afatinib zu einem bedeutsamen Überlebensvorteil von über einem Jahr gegenüber der Behandlung mit Cisplatin+Pemetrexed (33,3 Monate vs. 21,1 Monate). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Afatinib (HR: 0,54; 95%-KI: [0,36; 0,79]; $p=0,0015$) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a). Damit ist Afatinib der einzige TKI, der in der Subgruppe der NSCLC-Patienten mit einer Del 19-EGFR-Mutation in den Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 bisher einen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen konnte.

Diese Ergebnisse zur Wirksamkeit von Afatinib gegenüber Cisplatin+Pemetrexed wurden durch die Ergebnisse der LUX-Lung 6 Studie (Afatinib vs. Cisplatin+Gemcitabin) bestätigt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014b).

Netzwerk-Meta-Analyse (LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6)

Beim Vergleich der relativen Behandlungseffekte von Afatinib gegenüber Erlotinib und Gefitinib mittels einer Netzwerk-Meta-Analyse von Popat et al. (Popat et al., 2014a; Popat et al., 2014b) zeigten sich ähnliche Effekte. Diese Analyse basierte auf den Studienergebnissen der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studien sowie den publizierten Studiendaten zur Anwendung von Erlotinib und Gefitinib bei therapie-naiven Patienten mit fortgeschrittenem

und/oder metastasiertem NSCLC (Lungershausen et al., 2013). Bei gemeinsamer Betrachtung der beiden häufigen EGFR-Mutationen (Del 19 und L858R) unter Afatinib-Therapie war das PFS statistisch signifikant gegenüber einer Behandlung mit Gefitinib (HR: 0.43; 95%-KI: [0,24; 0,75]) oder Erlotinib (HR: 0.60; 95%-KI: [0,39; 0,91]) verlängert. Auch in der Subpopulation der Patienten mit Del 19-Mutation war ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich des PFS zugunsten von Afatinib gegenüber Gefitinib (HR: 0.43; 95%-KI: [0,21; 0,67]) sowie ein positiver Trend gegenüber Erlotinib (HR: 0.78; 95%-KI: [0,44; 1,38]) zu beobachten. Bei den Patienten mit L858R-Mutation lag ebenfalls ein positiver Trend bezüglich des PFS für Afatinib gegenüber Gefitinib (HR: 0.60; 95%-KI: [0,28; 1,27]) und Erlotinib (HR: 0.58; 95%-KI: [0,21; 1,09]) vor (Popat et al., 2014b).

Hinsichtlich des OS war Afatinib bei gemeinsamer Betrachtung der häufigen Mutationen (Del 19 und L858R) im Trend Gefitinib (HR: 0.73; 95%-KI: [0,40; 1,31]) und Erlotinib (HR: 0.83; 95%-KI: [0,50; 1,37]) überlegen. Dieser positive Trend bestand auch in der Del 19-Subpopulation und war dort noch stärker ausgeprägt (HR: 0.51; 95%-KI: [0,21; 1,21] gegenüber Gefitinib; HR: 0.68; 95%-KI: [0,36; 1,26] gegenüber Erlotinib) (Popat et al., 2014b).

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

Das bisherige Studienprogramm von Afatinib im Hinblick auf das zugelassene Anwendungsgebiet liefert keine direkt vergleichende Evidenz für diese Patientenpopulation.

Es gibt keinerlei Hinweise darauf, dass Patienten mit ECOG-PS 2 nicht von einer Therapie mit einem TKI profitieren. Vielmehr zeigte sich bei NSCLC-Patienten mit anfänglich schlechtem Allgemeinzustand, dass ein schnelles Ansprechen der EGFR-TKI eine sprunghafte Verbesserung des Allgemeinzustandes zur Folge haben kann (Lazarus-Phänomen) (Inoue et al., 2009).

Darüber hinaus weist die in der Literatur beschriebene Evidenz darauf hin, dass EGFR-TKI bei diesen Patienten wirksam sind. So konnte eine Studie von Liu et al. zeigen, dass eine Therapie mit einem EGFR-TKI im Vergleich zu einer Monochemotherapie eine bessere Kontrolle der Tumorprogression, eine Reduzierung der therapiebedingten Toxizitäten sowie eine Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität ermöglicht (Liu et al., 2011). Laut ESMO Leitlinie kann sogar bei NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS 3-4 eine Therapie mit einem EGFR-TKI in Erwägung gezogen werden (Reck et al., 2014). Hierzu schreibt die DGHO in ihrer Stellungnahme zur Afatinib Dossierbewertung der Ersteinreichung: “Analog zu den Erfahrungen mit Erlotinib und Gefitinib gehen wir von einer grundsätzlichen Eignung von Afatinib auch für Patienten in reduziertem Allgemeinzustand aus“ (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V., 2014). Dies wurde auch seitens der medizinischen Fachgesellschaft AIO bei der mündlichen Anhörung zu Afatinib zum Stellungnahmeverfahren bestätigt: “Gerade für Patienten mit Performance Status 2 oder 3, die vor allem durch diese Erkrankung diesen schlechten Performance Status haben, ist das [ein

TKI] eigentlich die einzig realistische Therapieoption“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).

Da es sich bei Afatinib um einen ErbB-Familienblocker handelt, der unter anderem auch gegen EGFR gerichtet ist und von dem durch die irreversible Signalunterdrückung eine noch größere Wirksamkeit im Vergleich zu den EGFR-TKI zu erwarten ist, ist davon auszugehen, dass sich die Wirksamkeit von Afatinib bei Patienten mit ECOG-PS 0-1 auch auf Patienten mit ECOG-PS 2 übertragen lässt. Des Weiteren bestätigen die Ergebnisse der LUX-Lung 1 Studie, in der ein Vergleich zwischen Afatinib und BSC gegenüber BSC+Placebo bei Patienten mit TKI und Chemotherapie-Vorbehandlung stattfand, dass die Effekte der patientenrelevanten Endpunkte PFS und OS nicht durch die Unterschiede im ECOG-PS beeinflusst waren (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014d).

Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (Zweit- und Folgelinien)

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

Diarrhö (94,6%), Hautausschlag (93,8%), Nagelveränderungen (85,3%) und Stomatitis (81,4%) waren die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Die Gesamtrate der UE betrug 99,2% für Erst- und Zweitlinienpatienten der LUX-Lung 2 Studie. SUE und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 waren bei einer Startdosierung von 40 mg mit 26,7% bzw. 53,3% deutlich seltener als in der Gesamtpopulation zu beobachten. Therapieabbrüche aufgrund eines UE wurden für 19,4% berichtet.

Zusammengefasst zeigen die Resultate der LUX-Lung 2 Studie, dass die Anwendung von Afatinib auch bei Patienten mit einer Chemotherapie-Vorbehandlung eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitig gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil erzielt.

Fazit

Die klinischen Daten zeigen, dass der Wirkmechanismus von Afatinib mit einem breiten Wirkspektrum auf die gesamte ErbB-Familie und einer prolongierten Signalunterdrückung durch eine irreversible Bindung an den Rezeptor mit einer verbesserten Wirksamkeit einhergeht. Gegenüber Cisplatin-basierten Chemotherapien (Cisplatin+Pemetrexed und Cisplatin+Gemcitabin) zeigten die Ergebnisse der Phase-III-Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 ein bislang nicht erreichtes PFS in der Gesamtpopulation und einen bedeutsamen Überlebensvorteil in der Subgruppe der Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation, sowie im Vergleich zu den EGFR-TKI Erlotinib und Gefitinib in einer Netzwerk-Meta-Analyse einen

statistisch signifikanten PFS-Vorteil und einen positiven Trend für OS jeweils zugunsten von Afatinib bei Patienten mit häufigen EGFR-Mutationen.

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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, Gen-Mutationen, 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 von Afatinib in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) beläuft sich auf 6.539 bis 16.450 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®)	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen	<u>Del 19-EGFR-Mutation:</u> erheblicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin	2.732 – 6.873
		<u>L858R-EGFR-Mutation:</u> beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin	1.508 – 3.793
		<u>Seltene EGFR-Mutationen:</u> nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin	643 – 1.617
	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Erlotinib oder Gefitinib	1.321 – 3.324
EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Erlotinib oder Gefitinib	335 – 843	
Del 19: Deletionen im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

Methodisches Vorgehen

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms basierend auf der 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 (siehe Abschnitt 3.2.4) zur Bestimmung der Zielpopulation gemäß der Zulassung für Afatinib formuliert. Anhand dieser Schlüsselfragen und Kriterien 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 Lungenkarzinom-Patienten?
- **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 2002-2010 als Hauptquelle herangezogen (Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014)⁸.

Inzidenz

Im Jahr 2010 erkrankten insgesamt 52.068 Menschen, 35.038 Männer und 17.030 Frauen, in Deutschland neu an einem Lungenkarzinom (Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014). Die Neuerkrankungen entsprechen einer rohen Erkrankungsrate⁹ von 63,7 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 2002 und 2010 von 82,9 auf 87,4 pro 100.000 Männer zugenommen; bei Frauen konnte im gleichen Zeitraum ein stärkerer Anstieg von 30,6 auf 40,9 pro 100.000 Frauen beobachtet werden (Tabelle 3-G) (Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014).

⁸ Da die Inzidenzen bei Personen unter 20 Jahren im betrachteten Zeitraum von 2002-2010 nur bei insgesamt 100 Patienten lagen und somit nur 0,02% aller Patienten ausmachen und eine gesonderte Betrachtung von 18-19 Jährigen nicht möglich war, wurde auf eine Differenzierung der minderjährigen Patienten verzichtet. Bei der Darstellung der Mortalität wurde ebenso verfahren (im betrachteten Zeitraum insgesamt 66 und somit 0,02% der Patienten).

⁹ 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., 2013).

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

Variable	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Neuerkrankungen (n)	46.315	46.784	47.764	48.859	50.072	50.233	51.100	52.050	52.068
Rohe Rate pro 100.000	56,2	56,7	57,9	59,2	60,8	61,1	62,2	63,6	63,7
Frauen (n)	12.911	13.029	13.683	14.395	15.032	15.710	15.930	16.548	17.030
Rohe Rate pro 100.000	30,6	30,9	32,5	34,2	35,7	37,4	38,0	39,6	40,9
Alter <60	11,3	11,8	12,1	12,5	13,1	13,8	14,2	14,3	14,6
Alter 60-64	52,7	63,3	66,6	71,9	78,9	88,6	90,9	94,7	96,4
Alter 65-69	80,2	70,6	78,7	82,8	86,6	90,2	94,0	105,1	114,1
Alter 70-74	92,3	95,8	100,2	94,4	100,7	91,9	99,2	101,5	104,9
Alter 75-79	104,3	100,0	103,9	112,5	111,3	121,9	117,7	121,2	113,7
Alter 80-84	98,5	93,6	99,5	111,2	109,3	108,9	112,1	106,2	116,0
Alter 85+	87,2	76,4	72,4	81,5	90,0	99,8	84,1	93,3	91,5
Männer (n)	33.404	33.755	34.081	34.464	35.040	34.523	35.170	35.502	35.038
Rohe Rate pro 100.000	82,9	83,7	84,5	85,4	86,9	85,7	87,4	88,5	87,4
Alter <60	21,7	21,3	21,8	21,7	21,8	21,9	22,5	22,4	22,1
Alter 60-64	199,3	214,1	209,5	206,3	211,1	204,7	204,8	197,9	190,7
Alter 65-69	297,5	284,2	278,3	282,2	277,2	275,8	281,6	286,0	282,3
Alter 70-74	436,1	402,0	381,0	372,2	364,1	342,0	334,6	335,1	323,8
Alter 75-79	420,8	435,5	451,3	450,4	452,2	432,1	431,9	412,7	394,1
Alter 80-84	416,4	447,1	417,3	422,1	419,8	424,1	428,1	423,2	397,9
Alter 85+	314,5	294,6	322,7	301,5	363,9	305,5	291,5	322,6	339,3

Quelle: (Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014)

Nach der Prognose für das Jahr 2014 geht das RKI von einem Anstieg der Neuerkrankungen (n=55.600) aus (Tabelle 3-H) (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013).

Tabelle 3-H: Prognostizierte Anzahl Neuerkrankungen und Neuerkrankungsraten hinsichtlich des Lungenkarzinoms in Deutschland, 2014

	Männer	Frauen	Gesamt
Prognose 2014			
Neuerkrankungen (n)	36.000	19.600	55.600
Neuerkrankungsrate pro 100.000	90,6	47,6	68,7 ^a
^a Eigene Berechnung: Angenommen wurden hier eine Gesamtbevölkerung von $19.600 / (47,6 / 100.000) = 41.176.470$ Frauen und $36.000 / (90,6 / 100.000) = 39.735.099$ Männern.			

Quelle: (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013)

Sterbefälle

Für das Jahr 2010 sind 43.008 Sterbefälle (29.381 Männer und 13.627 Frauen) aufgrund eines Lungenkarzinoms gemeldet worden (Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014). Bei den Sterbefällen ist das Lungenkarzinom mit 20,0% aller Sterbefälle die häufigste

krebsbedingte Todesursache in Deutschland (International Agency for Research in Cancer, 2012). Die rohen Sterberaten steigen mit dem Alter und sind bei Männern mehr als doppelt so hoch wie bei Frauen. Zwischen 2002 und 2010 hat die rohe Sterberate bei Männern leicht von 71,3 zu 73,3 pro 100.000 Männer zugenommen, während sie bei Frauen von 24,6 auf 32,7 pro 100.000 Frauen stärker angestiegen ist (Tabelle 3-I) (Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014).

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

Variable	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Sterbefälle (n)	39.132	39.323	39.846	40.681	40.771	41.522	42.346	42.261	43.008
Rohe Rate pro 100.000	47,4	47,7	48,3	49,3	49,5	50,5	51,6	51,6	52,6
Frauen (n)	10.390	10.646	11.026	11.701	11.873	12.379	12.841	13.103	13.627
Rohe Rate pro 100.000	24,6	25,2	26,2	27,8	28,2	29,5	30,7	31,4	32,7
Alter <60	7,6	7,7	8,0	8,8	8,8	9,0	9,7	9,5	9,6
Alter 60-64	42,0	44,2	50,4	52,3	59,6	62,8	64,3	66,2	70,6
Alter 65-69	56,2	54,3	57,2	59,9	61,5	66,1	70,4	79,1	81,1
Alter 70-74	78,5	83,3	78,3	78,5	76,8	77,0	79,6	77,9	80,7
Alter 75-79	89,7	90,3	94,4	99,7	100,8	99,7	104,7	100,8	104,6
Alter 80-84	100,3	100,4	99,7	106,3	100,8	112,5	107,6	110,9	118,9
Alter 85+	88,5	91,7	92,6	95,8	99,1	102,8	102,1	105,9	106,5
Männer (n)	28.742	28.677	28.820	28.980	28.898	29.143	29.505	29.158	29.381
Rohe Rate pro 100.000	71,3	71,1	71,4	71,8	71,7	72,3	73,3	72,7	73,3
Alter <60	16,3	16,3	15,7	15,6	16,5	16,0	16,1	16,1	15,8
Alter 60-64	167,4	163,0	163,8	161,1	160,8	155,2	157,7	150,5	142,6
Alter 65-69	249,4	236,9	233,2	227,3	217,2	224,1	223,0	219,5	221,6
Alter 70-74	361,3	356,4	339,5	321,3	303,7	287,0	286,2	275,9	269,6
Alter 75-79	411,6	404,8	412,5	412,7	395,6	403,9	392,8	369,7	361,9
Alter 80-84	439,3	428,3	427,4	445,3	421,0	429,0	424,5	419,9	423,0
Alter 85+	359,8	342,0	321,5	321,9	351,3	347,0	352,4	335,9	359,5

Quelle: (Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014)

Überleben

Die absolute¹⁰ 5-Jahres-Überlebensrate beim Lungenkarzinom für 2009-2010 liegt in Deutschland für Männer bei 14,0% (Minimum-Maximum: 12,0%-16,0%) und für Frauen bei 19,0% (Minimum-Maximum 16,0%-25,0%) und zeigt demnach eine ungünstige Prognose (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013).

¹⁰ 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., 2013).

Prävalenz

Im Hinblick auf die 5-Jahres-Prävalenz¹¹ ist das Lungenkarzinom in Deutschland an fünfhäufigster Stelle mit einem Anteil von 4,0% aller Krebserkrankungen vertreten (International Agency for Research in Cancer, 2012). 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., 2013). Das RKI ermittelte für das Jahr 2010 eine Prävalenz von 76.164 Patienten (49.031 Männer und 27.133 Frauen) (Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014).

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 2011-2020

Zur Darstellung der wesentlichen, zu erwartenden Änderungen hinsichtlich der Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre wurde folgendermaßen vorgegangen:

1. Für die alters- und geschlechtsspezifischen rohen Erkrankungsdaten der Jahre 2011 bis 2020¹² wurde vereinfacht der Wert aus 2010 als konstant fortgeschrieben.¹³
2. Die unter 1) beschriebenen konstanten rohen Erkrankungsdaten wurden daraufhin mit der vom statistischen Bundesamt prognostizierten Personenanzahl der Bevölkerungsgruppe des entsprechenden Alters und Geschlechts multipliziert (Statistisches Bundesamt, 2009).

¹¹ 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., 2013).

¹² Gefordert ist die Darstellung der erwarteten Inzidenzen der nächsten 5 Jahre. Um jedoch die Prävalenzen der nächsten Jahre berechnen zu können, werden auch die Inzidenzen ab 2010 benötigt, die nicht vom RKI zur Verfügung gestellt wurden.

¹³ Wenn man Tabelle 3-G sowie Tabelle 3-H 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 (60,7 [2010] auf 57,8 [2014]) und die der Frauen in ähnlichem Maße ansteigt (26,5 [2010] auf 29,2 [2014]) (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013), wird davon ausgegangen, dass die altersstandardisierte Erkrankungsrate über beide Geschlechter 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 $Inzidenz_{RKI,2010} = 52.068$ auf $Inzidenz_{RKI,2014} = 55.600$ (+ 6,8%). Die Zunahme der $Inzidenz_{BI,2010}$ auf $Inzidenz_{BI,2014} = 54.384$ fällt mit 4,4% etwas geringer aber in etwa ähnlich aus.

3. Anschließend wurde die sich ergebende Personenanzahl durch 100.000 dividiert, um die Inzidenz analog der vom RKI verwendeten Methode darzustellen.

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 2014 ermitteln, die mit 97,81%¹⁴ der vom RKI prognostizierten Zahl leicht geringer ausfällt ($\text{Inzidenz}_{\text{BI}_{2014}} = 54.384$; $\text{Inzidenz}_{\text{RKI}_{2014}} = 55.600$). Das vom RKI verwendete Model 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 2014 hinaus angibt, wird die oben beschriebene Abweichung zur RKI-Prognose von 2014 ($\text{Inzidenz}_{\text{BI}}$ entspricht 97,81% $\text{Inzidenz}_{\text{RKI}}$) auch für die Folgejahre 2015-2020 als konstant angenommen. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 3-J beschrieben.

Vorgehen zur Prävalenzschätzung des Lungenkarzinoms für 2014-2020

Die geschätzte Prävalenz für die Jahre 2014-2020 wurde unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Inzidenzschätzung und der Überlebensraten von 2010 hochgerechnet. Es wurde wie folgt vorgegangen:

4. Die geschlechtsspezifischen Perioden-Überlebensraten¹⁵ von 2010 werden für die Folgejahre vereinfacht als konstant angenommen (Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014).
5. Anschließend wurden die prognostizierten Inzidenzen der jeweils zurückliegenden Jahre (2010-2014) mit der entsprechenden Perioden-Überlebensrate multipliziert.
 1. Bis 2010 wurden die beim RKI verfügbaren Inzidenzen verwendet, ab 2011 die prognostizierten Inzidenzen von BI.
 2. So lässt sich für 2010 eine von BI geschätzte 5-Jahres-Prävalenz ermitteln, die mit 86,25% geringer als die Prävalenz des RKI für 2010 ausfällt ($5\text{-Jahres-Prävalenz}_{\text{BI}_{2010}} = 65.695$; $5\text{-Jahres-Prävalenz}_{\text{RKI}_{2010}} = 76.164$) – diese wird als Minimum angenommen. Analog zum Vorgehen bei der Inzidenzschätzung wird die 5-Jahres-Prävalenz des RKI ab 2010 mit konstantem Abstand von

¹⁴ Im Folgenden wird zur Vereinfachung des prognostischen Modells die Inzidenz der Gesamtbevölkerung betrachtet. Ein Inzidenz-Unterschied zwischen den Geschlechtern wird nicht separat dargestellt.

¹⁵ Die Perioden umfassen Zeiträume von 1-5 Jahren, so dass sich fünf Raten von 1- bis 5-Jahres-Überleben ergeben.

13,75% 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_{2014_Min}) und die obere Prävalenzgrenze von 2014 (5-Jahres-Prävalenz_{2014_Max}) dargestellt, die aus den Daten der weiblichen (W) und männlichen (M) Patienten entwickelt wurde:

$$\begin{aligned}
 & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{2014_Min} && [68.561] \\
 = & \text{Inzidenz}_{BI_2014_W} \times \text{1-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_W} && [17.407 \times 49\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2013_W} \times \text{2-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_W} && [17.295 \times 32\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2012_W} \times \text{3-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_W} && [17.204 \times 25\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2011_W} \times \text{4-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_W} && [17.114 \times 22\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{RKI_2010_W} \times \text{5-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_W} && [17.030 \times 19\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2014_M} \times \text{1-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_M} && [36.977 \times 43\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2013_M} \times \text{2-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_M} && [36.481 \times 26\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2012_M} \times \text{3-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_M} && [36.042 \times 20\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2011_M} \times \text{4-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_M} && [35.603 \times 16\%] \\
 & + \text{Inzidenz}_{RKI_2010_M} \times \text{5-Jahres-Überlebensraten}_{RKI_2010_M} && [35.038 \times 14\%] \\
 \\
 & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{BI_2014_Max} && [79.491] \\
 = & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{BI_2014_Min} / (100\% - 13,75\%) && [68.561 / (100\% - 13,75\%)]
 \end{aligned}$$

Quelle: (Statistisches Bundesamt, 2009; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014e; Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014)

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

Tabelle 3-J: Änderungen der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland von 2014-2020

Jahr	Inzidenz (Minimum-Maximum)	5-Jahres-Prävalenz (Minimum-Maximum)
2014	54.384 – 55.600	68.561 – 79.491
2015	54.972 – 56.203	69.282 – 80.327
2016	55.560 – 56.804	69.999 – 81.158
2017	56.112 – 57.368	70.711 – 81.984
2018	56.689 – 57.958	71.435 – 82.824
2019	57.297 – 58.580	72.170 – 83.676
2020	57.860 – 59.156	72.894 – 84.515

Quelle: (Statistisches Bundesamt, 2009; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014e; Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014)

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®)		
Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0-1	Del 19: 3.158 – 7.946 L858R: 1.743 – 4.385 Seltene: 743 – 1.869	Del 19: 2.732 – 6.873 L858R: 1.508 – 3.793 Seltene: 643 – 1.617
Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2	1.527 – 3.843	1.321 - 3.324
Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten	387 – 974	335 - 843
Del 19: Deletionen im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)		

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

Anhand der Zulassung von Afatinib sowie der Eigenschaften der vom G-BA festgelegten Subgruppen wurden die nachfolgend aufgeführten Kriterien zur Herleitung der Zielpopulation festgelegt (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b):

- **NSCLC:** Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit NSCLC an der Gesamtpopulation mit Lungenkarzinom?
- **Krankheitsstadien:** Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB/IV nach UICC 7. Auflage)?
- **Histologie:** Wie hoch ist der Anteil der unterschiedlichen histologischen Subtypen innerhalb der NSCLC-Patienten?
- **EGFR-Mutationen:** Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen?
- **Therapielinien:** Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit Erst- bzw. nach Erstlinientherapie? (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014c)
- **ECOG-PS:** Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit ECOG-PS 0-1 und ECOG-PS 2 mit einer Erstlinien-Therapie?
- **Arten der EGFR-Mutationen:** Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit Del 19, L858R und seltenen EGFR-Mutationen?
- **Chemotherapie-Vorbehandlung:** Wie hoch ist der Anteil der Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung?¹⁶
- **GKV-Patienten:** Wie viele Patienten sind in einer GKV versichert?

Da Daten zu den aufgeführten Kriterien in Deutschland bisher nicht auf nationaler Ebene in einem klinischen Krebsregister (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. Dabei wurden die zu bestimmenden Variablen anhand der Ergebnisse einer Literaturrecherche geschätzt bzw. berechnet. Die Informationsbeschaffung erfolgte analog zur Literaturrecherche von Schmidt et al. (Schmidt et al., 2013).

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

¹⁶ Im Rahmen des Beratungsgespräches (2014-B-076) wurden seitens des G-BA erläutert, dass für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen Carboplatin alternativ eingesetzt werden kann. Jedoch handele es sich bei diesen Patienten nicht um eine separate Patientengruppe, die im Dossier adressiert werden muss (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015).

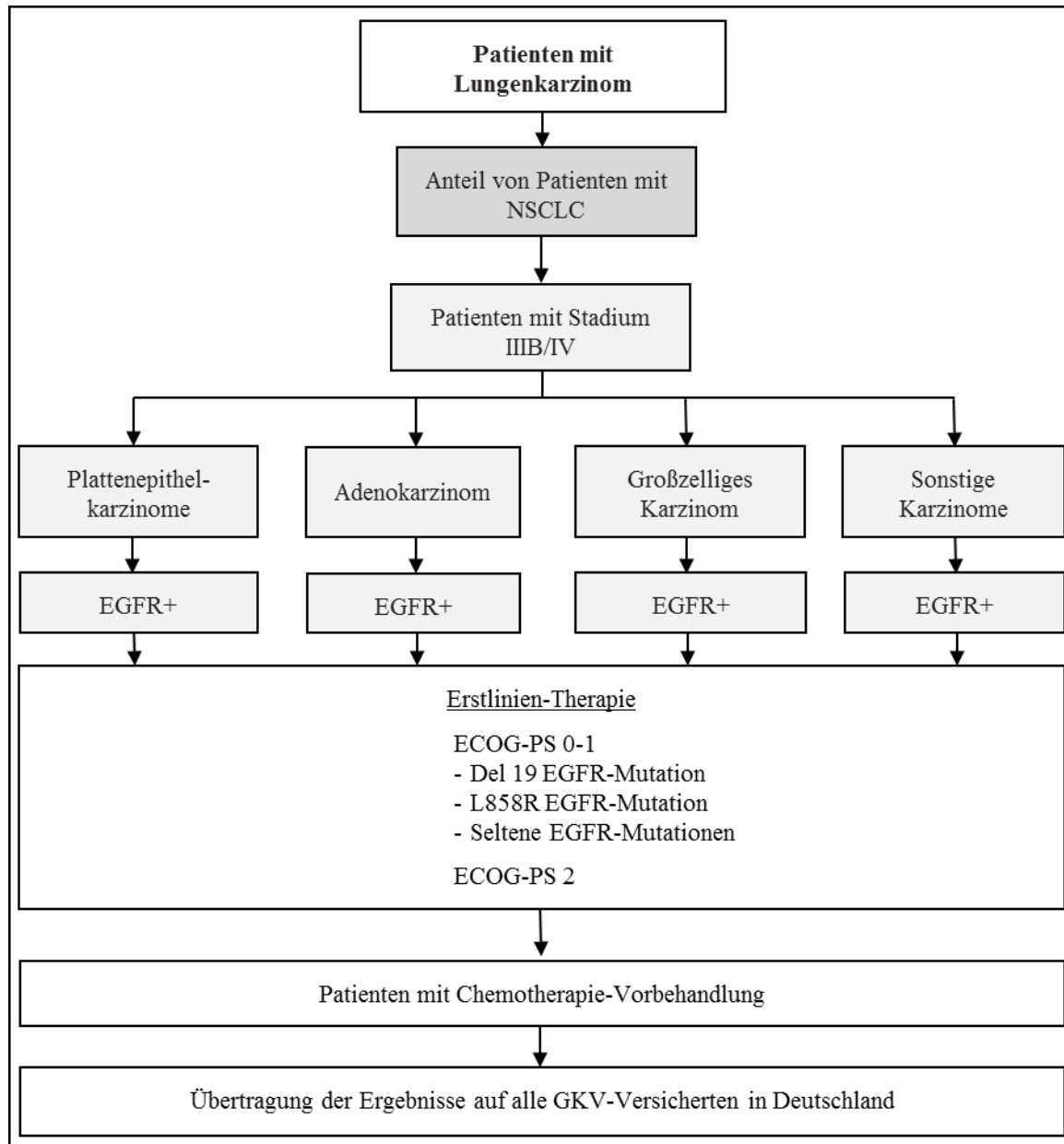


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

Quelle: adaptiert nach (Schmidt et al., 2013)

Vorgehen zur Schätzung der Zielpopulation

Zur Schätzung der Zielpopulation für 2015 werden zunächst die in Tabelle 3-J dargestellten Spannen der Prävalenz für 2014 und der Inzidenz für 2015 als Grundlage herangezogen. Über die geschätzte 5-Jahres-Prävalenz sind nach Definition des RKI (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2013) die Patienten erfasst, die innerhalb der fünf Jahre, also zwischen 2010 und 2014, neu an Lungenkrebs erkrankt sind, am Stichtag (hier: 31.12.2014) noch leben und in 2015 behandelt werden könnten. Die geschätzte Inzidenz für 2015 beschreibt die Patienten, die hypothetisch in 2015

neu an Lungenkrebs erkranken werden und ebenfalls behandelt werden könnten. Aus der Summe der jeweiligen Prävalenz- und Inzidenz-Minima und -Maxima ergibt sich eine untere Grenze (Population_Lungenkrebs_2015_Min) und eine obere Grenze (Population_Lungenkrebs_2015_Max) für die Anzahl der Patienten, die in 2015 eine Behandlung erhalten können. Diese berechnen sich wie folgt:

$$\begin{aligned}
 & \text{Population_Lungenkrebs}_{2015_Min} && [123.533] \\
 = & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{BI_2014_Min} && [68.561] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2015_Min} && [54.972] \\
 \\
 & \text{Population_Lungenkrebs}_{2015_Max} && [135.694] \\
 = & \text{5-Jahres-Prävalenz}_{BI_2014_Max} && [79.491] \\
 & + \text{Inzidenz}_{BI_2015_Max} && [56.203]
 \end{aligned}$$

Die in 2015 geschätzt zu behandelnden Patienten sind in Tabelle 3-K dargestellt.

Tabelle 3-K: Alle Patienten mit Lungenkarzinom, die in 2015 schätzungsweise in Deutschland behandelt werden

Krankheit	Anzahl von Patienten	
	Minimum	Maximum
Lungenkarzinom	123.533	135.694

Nicht alle der in Tabelle 3-K 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.

Wenn verfügbar, wurden Referenzen zu epidemiologischen Daten aus Deutschland herangezogen. Die relevanten epidemiologischen Daten je Referenz werden tabellarisch dargestellt und darauf basierend die Minimum- und Maximum-Werte je Variable in einer weiteren Tabelle zusammengefasst, um die Unsicherheit der Quellen über die sich ergebenden Spannen abzubilden. Abweichungen werden nachfolgend erklärt und begründet.

Anteil des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit NSCLC an Lungenkarzinomen wurden Registeranalysen herangezogen. Die Analyse der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren (ADT) und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) ist die umfassendste Auswertung deutscher KKR. Die Daten für diese Auswertung stammen aus 33 KKR aus 10 Bundesländern. Die aktuelle Auswertung erfasst 13.911 Männer und 6.210 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) sowie die Registeranalyse des Tumorregisters Lungenkarzinom (TLK) der Firma iOMEDICO analysiert (Tessen, 2014; Tumorregister München, 2014a).

Beim Lungenkarzinom wird allgemein zwischen SCLC und NSCLC unterschieden. Der Anteil der Patienten mit NSCLC liegt bei den drei deutschen Registeranalysen zwischen 80,3% und 82,0% (Tabelle 3-M).

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

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil mit NSCLC
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
ADT/KoQk, 2014 (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014)	Deutschland	Registeranalyse (2002-2011)	20.121 ^a	Lungenkarzinom	82,0% ^b
TLK 2014 (Tessen, 2014)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2014)	2.315	Lungenkarzinom	80,3%
TRM, 2014 (Tumorregister München, 2014a; Tumorregister München, 2014b)	Deutschland	Registeranalyse (1998-2012)	21.629	Lungenkarzinom	80,4%
^a 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. ^b Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: $100\% - (\text{Anzahl der Patienten mit SCLC [n=28.439]} / \text{Gesamtzahl aller Patienten [n=158.179]}) = 82,0\%$. 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); TLK: Tumorregister Lungenkarzinom; TRM: Tumorregister München					

Tabelle 3-M: Anteil der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom in Deutschland

Histologie	Anteil der NSCLC-Patienten an Lungenkarzinomen	
	Minimum	Maximum
NSCLC	80,3%	82,0%
NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)		

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

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 Marktforschungsstudie, einer Kohortenstudie und dem IMS Oncology Analyzer (Datenbank) (Boch et al., 2013; Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; IMS Health, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014; Tessen, 2014) bestimmt (Tabelle 3-N). 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, wird davon ausgegangen, dass dieses Vorgehen zu keiner großen Verzerrung der Ergebnisse führt. Alle in Tabelle 3-N aufgeführten Anteile der Patienten beziehen sich, wenn nichts anderes angegeben ist, auf den Zeitpunkt der Primärdiagnose, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.

Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB und IV beläuft sich in Deutschland auf mindestens 52,7% und maximal 89,4% (Tabelle 3-O).

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

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil Stadium IIIB/IV
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	NSCLC	60,1% ^c
Boch et al., 2013 ^d (Boch et al., 2013)	Deutschland	Kohortenstudie (2009-2010)	719	NSCLC	52,7% ^e
IMS Health, 2014 ^a (IMS Health, 2014)	Deutschland	Datenbank (2014)	1.584	NSCLC	76,6%
IPSOS, 2014 ^a (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014)	Deutschland	Marktforschungsstudie (2010-2014)	1.251	NSCLC	89,4% ^f
TLK 2014 ^a (Tessen, 2014)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2014)	1.255	NSCLC	86,1% ^g
^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 [9.823] + Patienten im Stadium IV [35.863]) / Alle NSCLC-Patienten (75.993) ^d Stadieneinteilung nach UICC 7. Auflage ^e Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: (Patienten im Stadium IIIB [82] + Patienten im Stadium IV [297]) / Alle NSCLC-Patienten (719) ^f Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: (Patienten im Stadium IIIB + IV [1.118]) / Alle NSCLC-Patienten (1.251) ^g Herleitung auf Basis verfügbarer Daten: (Patienten im Stadium IIIB [119] + Patienten im Stadium IV [961]) / Alle NSCLC-Patienten (1.255) ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TLK: Tumorregister Lungenkarzinom					

Tabelle 3-O: Anteil der Patienten mit Stadium IIIB/IV des NSCLC in Deutschland

Stadium	Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV	
	Minimum	Maximum
Stadium IIIB/IV	52,7%	89,4%
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, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014; Tessen, 2014)

Verteilung der Histologie bei Patienten mit NSCLC

Das NSCLC kann nach den in Tabelle 3-P aufgeführten weiteren histologischen Subgruppen differenziert werden: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und sonstige/andere Karzinome. Aufgrund einer unterschiedlichen Häufigkeit von aktivierenden EGFR-Mutationen je nach histologischer Gruppe wird zur Herleitung der Zielpopulation zunächst eine Differenz nach Histologie vorgenommen. Anschließend werden die Anteile der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nach histologischen Subgruppen dargestellt.

Zur besseren Vergleichbarkeit und Reduzierung von Verzerrungen werden nur Referenzen berücksichtigt, die zu allen vier histologischen Gruppen Daten erfasst haben. Die Verteilung nach NSCLC-Histologie wurde basierend auf den Daten einer Registeranalyse, einer Marktforschungsstudie und einer Datenbank in Tabelle 3-P dargestellt (IMS Health, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014; Tessen, 2014). 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. Es ist zu beachten, dass die in diesem Fall ausgewertete Population nicht der Zulassungspopulation von Afatinib entspricht. In der Auswertung sind Patienten jeglicher Tumorstadien enthalten.

Es zeigt sich, dass das Adenokarzinom am häufigsten (Minimum: 63,1%; Maximum: 71,4%) auftritt, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom (Minimum: 22,7%; Maximum: 29,0%), großzelligen Karzinomen (Minimum: 3,3%; Maximum: 8,4%) und sonstigen/anderen Karzinomen (Minimum: 2,2%; Maximum: 4,9%) (Tabelle 3-P).

Zur Berechnung der Zielpopulation ist es notwendig, dass die Summe der minimalen und maximalen Werte je histologischer Subgruppe 100% ergibt, um nicht die Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV zu überschreiten. Deshalb werden trotz der mit Unsicherheit behafteten Datenlage näherungsweise Mittelwerte basierend auf nachfolgender Formel bestimmt und zu weiteren Berechnung verwendet.

Mittelwert (Formel)

$$= (\text{Minimum}_{\text{Karzinom}} / \text{Summe}_{\text{Minima}} + \text{Maximum}_{\text{Karzinom}} / \text{Summe}_{\text{Maxima}}) / 2$$

Mittelwert (Beispiel: Adenokarzinom)

$$= (\text{Minimum}_{\text{Adenokarzinom}} / \text{Summe}_{\text{Minima}} + \text{Maximum}_{\text{Adenokarzinom}} / \text{Summe}_{\text{Maxima}}) / 2$$
$$= (63,1\% / 91,3\% + 71,4\% / 113,7\%) / 2 = 65,95\%$$

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

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Verteilung Histologie
Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland					
IMS Health, 2014 (IMS Health, 2014)	Deutschland	Datenbank (2014)	1.074	NSCLC, Stadium IIIB/IV	Plattenepithelkarzinom: 22,7%, Adenokarzinom: 71,4%, Großzelliges Karzinom: 3,4%, Sonstige/andere NSCLC: 2,5%
IPSOS, 2014 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014)	Deutschland	Marktforschungsstudie (2010-2014)	1.118	NSCLC, Stadium IIIB/IV	Plattenepithelkarzinom: 25,7%, Adenokarzinom: 63,7%, Großzelliges Karzinom: 8,4%, Sonstige/andere NSCLC: 2,2%
TLK, 2014 (Tessen, 2014)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2014)	1.342	NSCLC, Palliativ-Therapie ^a	Plattenepithelkarzinom: 29,0% ^b Adenokarzinom: 63,1% ^b Großzelliges Karzinom: 3,3% ^b Sonstige/andere NSCLC: 4,9% ^b
Zusätzlich dargestellte Daten					
ADT/KoQk, 2014 (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014)	Deutschland	Registeranalyse (2000-2009)	17.277 ^c	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 35,0%, Adenokarzinom: 37,3%, Großzelliges Karzinom: 3,1%, Sonstige/andere NSCLC: 24,5%
Boch et al., 2013 (Boch et al., 2013)	Deutschland	Prospektive Kohortenstudie	552	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 33,7%, Adenokarzinom: 46,0%, Großzelliges Karzinom: 14,3%, Sonstige/andere NSCLC: 3,8%
<p>^a Es ist davon auszugehen, dass diese Patientenpopulation ein NSCLC im Stadium IIIB/IV aufweist, da in allen anderen Stadien i.d.R. keine palliative Behandlung begonnen wird.</p> <p>^b Herleitung auf Basis verfügbarer Daten und mittels nachfolgender Formel: ([Anteil der weiblichen Patienten je histologischer Subgruppe x Anzahl aller weiblicher Patienten] + [Anteil der männlichen Patienten je histologischer Subgruppe x Anzahl aller männlicher Patienten]) / Alle NSCLC-Patienten in einer palliativen Therapie</p> <p>^c Dies entspricht der Anzahl der Patienten im Jahr 2009. Das Register hat ab dem Jahr 2000 Daten zu Patienten mit Lungenkarzinom ausgewertet. Somit ist der verfügbare Datensatz größer als die Anzahl der Patienten, die sich noch in Behandlung befinden und damit Teil des Registers sind. Für diese Analyse wurden 107.737 Datensätze verwendet.</p> <p>ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TLK: Tumorregister Lungenkarzinom</p>					

Tabelle 3-Q: Verteilung der histologischen Subgruppen bei NSCLC-Patienten in Deutschland

Histologie	Anteil der Patienten je histologischer Subgruppe (in %)		
	Minimum	Mittelwert	Maximum
Plattenepithelkarzinom	22,7%	25,18%	29,0%
Adenokarzinom	63,1%	65,95%	71,4%
Großzelliges Karzinom	3,3%	5,50%	8,4%
Sonstige/andere NSCLC	2,2%	3,36%	4,9%
Summe	91,3%	100,0%	113,7%
NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)			

Quellen: (IMS Health, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014; Tessen, 2014)

Anteil von Tumoren mit aktivierenden EGFR-Mutationen je Histologie

Es wurden für das Kriterium Anteil der Tumore mit aktivierenden EGFR-Mutationen je histologischer Gruppe zwei Referenzen identifiziert, IMS Oncology Analyser und eine Marktforschungsstudie, die EGFR-Mutationsraten zu allen histologischen Subgruppen liefern (Tabelle 3-R) (IMS Health, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014). Zum Vergleich werden die Ergebnisse einer Kohortenstudie (Boch et al., 2013) dargestellt. Da in der Studie nur 27 Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen untersucht wurden, werden die Ergebnisse zur Herleitung der Zielpopulation nicht verwendet. Alle weiteren Referenzen liefern nur Daten zu einer Auswahl von Subgruppen (Tabelle 3-R).

Basierend auf den zwei identifizierten Referenzen belaufen sich die Anteile der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen auf 24,5%-32,0% Adenokarzinome, 2,8%-3,4% Plattenepithelkarzinome, 7,9%-11,7% großzellige Karzinome und 0,0%-8,0% sonstige/andere Karzinome (Tabelle 3-S).

Tabelle 3-R: Anteil der NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil der NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nach Histologie
<u>Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland</u>					
IMS Health, 2014 (IMS Health, 2014)	Deutschland	Datenbank (2014)	184 ^a	NSCLC, Stadium IIIB/IV	Plattenepithelkarzinom: 3,4% Adenokarzinom: 24,5% Großzelliges Karzinom: 7,9% Sonstige/andere NSCLC: 0,0%
IPSOS, 2014 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014)	Deutschland	Marktforschungsstudie (2010-2014)	1.118 ^b	NSCLC Stadium IIIB/IV	Plattenepithelkarzinom: 2,8% Adenokarzinom: 32,0% Großzelliges Karzinom: 11,7% Sonstige/andere NSCLC: 8,0%
<u>Zusätzlich dargestellte Daten</u>					
Boch et al., 2013 (Boch et al., 2013)	Deutschland	Prospektive Kohortenstudie	27 ^c	NSCLC	Plattenepithelkarzinom: 1,1% Adenokarzinom: 8,7% Großzelliges Karzinom: 2,5% Sonstige/andere NSCLC: 0,0%
<p>^a Anzahl der Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation. In der Datenbank wurden insgesamt 1.584 Patienten berücksichtigt.</p> <p>^b Anzahl der Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation. In der Datenbank wurden insgesamt 1.266 Patienten berücksichtigt.</p> <p>^c Anzahl der Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation. In der Studie wurden insgesamt 552 Patienten berücksichtigt.</p> <p>EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)</p>					

Tabelle 3-S: Anteil der NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nach Histologie in Deutschland

Histologie	Anteil der NSCLC-Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation	
	Minimum	Maximum
Plattenepithelkarzinom	2,8%	3,4%
Adenokarzinom	24,5%	32,0%
Großzelliges Karzinom	7,9%	11,7%
Sonstige/andere NSCLC	0,0%	8,0%

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Quellen: (IMS Health, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014)

Verteilung der NSCLC-Patienten nach Therapielinien

Tabelle 3-T zeigt die Anteile der NSCLC-Patienten, die eine Erst- und Zweitlinien-Therapie erhalten haben. Diese Daten stammen aus einer Datenbank (IMS Health, 2014).

Zusätzlich dargestellt werden die von Zietemann und Duell (2011) publizierten Ergebnisse einer nicht-interventionellen Studie (NIS) zu Behandlungslinien von 406 NSCLC-Patienten im fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Stadium je nach Therapielinie (Zietemann und Duell, 2011). Es handelt sich bei den Teilnehmern der NIS um unselektierte Patienten, sodass keine Ableitung auf Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen möglich ist. Das gleiche trifft auf die Daten von Tessen (2014) zu (Tessen, 2014). Die Ergebnisse einer Marktforschungsstudie hinsichtlich der Anzahl der Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten, erscheint sowohl in der Gesamtpopulation mit 51,0% als auch bei Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen als zu hoch (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014). Aus diesem Grund werden die Ergebnisse nicht in der Berechnung berücksichtigt.

Schätzungsweise 79,3% der Patienten erhalten eine Erst- und 16,3% eine Zweitlinien-Therapie (Tabelle 3-U).

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

Referenz	Land	Art der Daten-erhebung	Patienten (n)	Population	Therapielinie
<u>Verwendete epidemiologische Daten</u>					
IMS Health, 2014 (IMS Health, 2014)	Deutschland	Datenbank (2014)	184 ^a	NSCLC, Stadium IIIB/IV, EGFR+	Erstlinien-Therapie: 79,3% Zweitlinien-Therapie: 16,3%
<u>Zusätzlich dargestellte Daten</u>					
IPSOS, 2014 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014)	Deutschland	Marktforschungsstudie (2010-2014)	1.118	NSCLC, Stadium IIIB/IV	Erstlinien-Therapie: 60,7% Zweitlinien-Therapie: 51,0% ^b
TLK, 2014 (Tessen, 2014)	Deutschland	Registeranalyse (2009-2014)	1.858	NSCLC, Palliativtherapie ^c	Erstlinien-Therapie: 78,5% ^d Zweitlinien-Therapie: 39,8% ^b
Zietemann und Duell, 2011 (Zietemann und Duell, 2011)	Deutschland	Prospektive NIS (2003 bis 2007)	406	NSCLC im Stadium IIIB/IV	Erstlinien-Therapie: 100,0% ^e Zweitlinien-Therapie: 52,5%
<p>^a Anzahl der Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation. In der Datenbank wurden insgesamt 1.584 Patienten berücksichtigt.</p> <p>^b Die angegebenen Prozentangaben für die Zweitlinie beziehen sich auf die Grundgesamtheit der Erstlinien-Patienten.</p> <p>^c Es ist davon auszugehen, dass diese Patientenpopulation NSCLC im Stadium IIIB/IV aufweist, da in allen anderen Stadien i.d.R. keine palliative Behandlung begonnen wird. Anteil unabhängig vom EGFR-Mutationsstatus.</p> <p>^d Herleitung auf Basis verfügbarer Daten und mittels nachfolgender Formel: Anzahl der Patienten, die eine Erstlinien-Therapie erhalten haben (1.459) / Anzahl aller NSCLC-Patienten (1.858) = 78,5%</p> <p>^e Diese Rate erscheint zu hoch, da anzunehmen ist, dass einige Patienten aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes keine systemische Therapie, sondern lediglich eine bestmögliche supportive Therapie (BSC) erhalten haben.</p> <p>EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); EGFR+: Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen; NIS: Nicht-interventionelle Studie; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); TLK: Tumorregister Lungenkarzinom</p>					

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

Therapielinie	Anteil der NSCLC-Patienten nach Therapielinie
Erstlinien-Therapie	79,3%
Zweitlinien-Therapie	16,3%
NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)	

Quellen: (IMS Health, 2014)

Verteilung der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS

Die Anteile der NSCLC-Patienten in einer Erstlinien-Therapie nach ECOG-PS sind aus einer Datenbank und einer Marktforschungsstudie bestimmt worden (Tabelle 3-V) (IMS Health, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014).

In Tabelle 3-W wird deutlich, dass mindestens zwei Drittel der Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 haben (Minimum: 69,8%; Maximum: 82,8%). Der Anteil der Patienten mit ECOG-PS von 2 variiert von 17,2% bis 24,6%.

Um die Zielpopulation herzuleiten, ist es erforderlich, dass die minimalen und maximalen Werte der ECOG-PS Subgruppen in Summe 100% nicht überschreiten, um nicht die Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen nach Therapielinien zu übersteigen. Da dies jedoch nicht der Fall ist, werden näherungsweise Mittelwerte basierend auf nachfolgender Formel bestimmt und zur weiteren Berechnung verwendet.

Mittelwert (Formel)

$$= \frac{\text{Minimum}_{\text{ECOG-PS_Subgruppe}} / \text{Summe_Minima_Alle ECOG-PS Patienten} + \text{Maximum}_{\text{ECOG-PS_Subgruppe}} / \text{Summe_Maxima_Alle ECOG-PS Patienten}}{2}$$

Mittelwert (Beispiel: ECOG-PS 0-1 Subgruppe)

$$= \frac{\text{Minimum}_{\text{ECOG-PS 0-1}} / \text{Summe_Minima_Alle ECOG-PS} + \text{Maximum}_{\text{ECOG-PS 0-1}} / \text{Summe_Maxima_Alle ECOG-PS}}{2}$$

$$= (69,8\% / 87,0\% + 82,8\% / 107,4\%) / 2 = 78,7\%$$

Tabelle 3-V: Anteil der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	ECOG-PS
Verwendete epidemiologische Daten aus Deutschland					
IMS Health, 2014 (IMS Health, 2014)	Deutschland	Datenbank (2014)	149 ^a	NSCLC, Stadium IIIB/IV, EGFR+, Erstlinien-Therapie	ECOG-PS 0-1: 82,8% ECOG-PS 2: 17,2%
IPSOS, 2014 (Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014)	Deutschland	Marktforschungsstudie (2010-2014)	123 ^b	NSCLC, Stadium IIIB/IV, EGFR+, Erstlinien-Therapie	ECOG-PS 0-1: 69,8% ECOG-PS 2: 24,6%
^a Anzahl der Patienten in der beschriebenen Population. In der Datenbank wurden insgesamt 1.584 Patienten berücksichtigt. ^b Anzahl der Patienten in der beschriebenen Population. In der Datenbank wurden insgesamt 1.266 Patienten berücksichtigt. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); EGFR+: Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)					

Tabelle 3-W: Anteil der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS geschätzt für Deutschland

ECOG-PS	Anteil der NSCLC-Patienten nach ECOG-PS		
	Minimum	Mittelwert	Maximum
ECOG-PS 0-1	69,8%	78,7%	82,8%
ECOG-PS 2	17,2%	21,3%	24,6%
Summe	87,0%	100,0%	107,4%
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)			

Quellen: (IMS Health, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014)

Verteilung nach Art der EGFR-Mutation

Zur Bestimmung der Anteile der NSCLC-Patienten nach Art der aktivierenden EGFR-Mutation wurden Daten aus einer multizentrischen epidemiologischen und einer randomisiert-kontrollierten Studie herangezogen (Tabelle 3-X) (Gahr et al., 2013; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a).

Wie in Tabelle 3-Y dargestellt treten am häufigsten Deletionen im Exon 19 des EGFR-Gens auf. An zweiter Stelle folgt eine Punktmutation im Exon 21 (L858R). Alle restlichen Mutationen werden in der Subgruppe der seltenen Mutationen zusammengefasst.

Um die Zielpopulation herzuleiten, ist es erforderlich, dass die minimalen und maximalen Werte nach Art der EGFR-Mutation in Summe 100% ergeben, um nicht die Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV zu überschreiten. Da das Gegenteil der Fall ist, werden näherungsweise Mittelwerte auf Basis der nachfolgenden Formel bestimmt und zur weiteren Berechnung verwendet.

Mittelwert (Formel)

$$= \frac{\text{Minimum}_{\text{Art der EGFR-Mutation}} / \text{Summe_Minima_Alle Mutationen} + \text{Maximum}_{\text{Art der EGFR-Mutation}} / \text{Summe_Maxima_Alle Mutationen}}{2}$$

Mittelwert (Beispiel: Del 19-EGFR-Mutation)

$$\begin{aligned} &= \frac{\text{Minimum}_{\text{Del 19-EGFR-Mutation}} / \text{Summe_Minima_Alle Mutationen} + \text{Maximum}_{\text{Del 19-EGFR-Mutation}} / \text{Summe_Maxima_Alle Mutationen}}{2} \\ &= (49,0\% / 82,9\% + 61,9\% / 117,2\%) / 2 = 55,96\% \end{aligned}$$

Tabelle 3-X: Anteil der NSCLC-Patienten nach Art der EGFR-Mutation

Referenz	Land	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil der NSCLC-Patienten nach Art der EGFR-Mutation
<u>Verwendete epidemiologische Daten</u>					
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a)	International (inklusive deutscher Studienzentren)	RCT	345	NSCLC, Stadium IIIB/IV, EGFR+	Del 19: 49,0% L858R: 40,0% Seltene Mutationen: 11,0%
Gahr et al., 2013 (Gahr et al., 2013)	Deutschland	Multizentrische Studie	118 ^a	NSCLC, EGFR+	Del 19: 61,9% L858R: 22,9% Seltene Mutationen: 15,3%
^a Anzahl der Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation. In der Studie wurden insgesamt 1.201 Patienten berücksichtigt. Del 19: Deletionen im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); EGFR+: Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)					

Tabelle 3-Y: Anteil der NSCLC-Patienten nach Art der EGFR-Mutation

Art der EGFR-Mutation	Anteil nach EGFR-Mutation		
	Minimum	Mittelwert	Maximum
Del 19	49,0%	55,96%	61,9%
L858R	22,9%	30,88%	40,0%
Seltene Mutationen	11,0%	13,16%	15,3%
Summe	82,9%	100,00%	117,2%
Del 19: Deletionen im Exon 19; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21			

Quellen: (Gahr et al., 2013; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a)

Anteil der Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung

Der Anteil von NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen und mit Chemotherapie-Vorbehandlung basieren auf den Daten des IMS Oncology Analyzer (IMS Health, 2014). Es wurden keine weiteren Daten aus Deutschland zu diesem Kriterium identifiziert.

Von den in der Datenbank erfassten Patienten erhielten 5,4% (8/149) der Erstlinien-Patienten eine Chemotherapie (IMS Health, 2014).

Anteil der GKV-Patienten

Die Anzahl der GKV-Versicherten und die deutsche Gesamtbevölkerung für das Jahr 2012 sind in Tabelle 3-Z dargestellt.

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

	2012
Gesamtbevölkerung in Deutschland	80.493.000
GKV-Versicherte	69.637.000
Anteil GKV-Versicherte	86,5%
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Quelle: Bevölkerung, (Statistisches Bundesamt, 2014); GKV-Daten, (Bundesministerium für Gesundheit, 2012)

Herleitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-AA werden alle bislang zusammengetragenen Erkenntnisse zusammengeführt und die zu erwartende Größe der Zielpopulation ermittelt. Hierzu wird von der Spanne aller Patienten mit Lungenkarzinom, die in 2015 behandelt werden könnten, ausgegangen (siehe Tabelle 3-K). Es werden auf jeder Stufe die jeweiligen Anteile der Kriterien zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen und mit dem sich ergebenden Minimum bzw. Maximum der Vorstufe multipliziert.

Tabelle 3-AA: Herleitung der Zielpopulation anhand der Prävalenzen und der errechneten Subpopulationen für das Jahr 2014

Variable/Population	Anteile (Minimum und Maximum [ggf. Mittelwert] (in %))	Anzahl der Patienten (Minimum und Maximum)	Anteil/ Kommentar/ Referenz
1.) 2014 in Deutschland behandelbare Patienten mit Lungenkarzinom		123.533 - 135.694	Hochrechnung für das Jahr 2014 berechnet auf Basis der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz (Eigene Berechnungen)
2.) Anteil von 1.) – NSCLC	80,3% - 82,0%	99.197 - 111.269	(Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; Tessen, 2014; Tumorregister München, 2014a; Tumorregister München, 2014b)
3.) Anteil von 2.) – Stadium IIIB/IV	52,7% - 89,4%	52.277 - 99.475	(Boch et al., 2013; Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren und Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister, 2014; IMS Health, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014; Tessen, 2014)
4.) Anteil von 3.) – Histologie			(IMS Health, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014; Tessen, 2014)
a) Plattenepithelkarzinom	25,18%	13.163 - 25.048	
b) Adenokarzinom	65,95%	34.477 - 65.604	
c) Großzellige Karzinome	5,50%	2.875 - 5.471	
d) Sonstige Karzinome	3,36%	1.757 - 3.342	

Variable/Population	Anteile (Minimum und Maximum [ggf. Mittelwert] (in %))	Anzahl der Patienten (Minimum und Maximum)	Anteil/ Kommentar/ Referenz
5.) Anteil von 4.) – mit aktivierender EGFR-Mutation		9.043 - 22.752	
a) Plattenepithelkarzinom	2,8% - 3,4%	369 - 852	(IMS Health, 2014)
b) Adenokarzinom	24,5% - 32,0%	8.447 - 20.993	
c) Großzellige Karzinome	7,9% - 11,7%	227 - 640	
d) Sonstige Karzinome	0,0% - 8,0%	0 - 267	
6.) Anteil von 5.) – nach Therapielinie			
a) Erstlinien-Therapie	79,3%	7.171 - 18.042	(IMS Health, 2014)
b) Zweitlinien-Therapie	16,3%	1.474 - 3.709	
7.) Anteil von 6a.) – nach ECOG-PS		7.171 - 18.042	(IMS Health, 2014; Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team, 2014)
a) ECOG-PS 0-1	78,7%	5.644 - 14.199	
b) ECOG-PS 2	21,3%	1.527 - 3.843	
8.) Anteil von 7a.) Art der aktivierenden EGFR-Mutation		5.644 - 14.199	(Gahr et al., 2013; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2014a)
a) Del 19	55,96%	3.158 - 7.946	
b) L858R	30,88%	1.743 - 4.385	
c) Seltene Mutationen	13,16%	743 - 1.869	
9) Anteil von 6a.) – mit Chemotherapie-Vorbehandlung	5,4%	387 - 974	(IMS Health, 2014)
10.) Zusammenfassung			
Erstlinien- Patienten			
a) ECOG-PS 0-1		5.644 - 14.199	
- Del 19		3.158 - 7.946	
- L858R		1.743 - 4.385	
- Seltene Mutationen		743 - 1.869	
b) ECOG PS 2		1.527 - 3.843	
Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung		387 - 974	

Variable/Population	Anteile (Minimum und Maximum [ggf. Mittelwert] (in %))	Anzahl der Patienten (Minimum und Maximum)	Anteil/ Kommentar/ Referenz
11.) Anteil von 10.) GKV-Zielpopulation Erstlinien- Patienten a) ECOG-PS 0-1 - Del 19 - L858R - Seltene Mutationen b) ECOG-PS 2 Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung	86,5%	4.883 - 12.283 2.732 - 6.873 1.508 - 3.793 643 - 1.617 1.321 - 3.324 335 - 843	(Bundesministerium für Gesundheit, 2012)
Del 19: Deletionen im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)			

Somit ergibt sich für alle in Deutschland diagnostizierten Lungenkrebs-Patienten, die gemäß der Zulassung von Afatinib in der GKV behandelt werden können, eine Spanne von geschätzten 6.539 bis 16.450 Patienten.

Daraus ergibt sich die in Tabelle 3-BB dargestellte Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation.

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

GKV- Zielpopulation: NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV mit aktivierenden EGFR-Mutationen	Minimum	Maximum
EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Del 19: 2.732 L858R: 1.508 Seltene: 643	Del 19: 6.873 L858R: 3.793 Seltene: 1.617
EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	1.321	3.324
EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	335	843
Del 19: Deletionen im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand)		

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®)	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	<u>Del 19-EGFR-Mutation:</u> erheblicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin <u>L858R-EGFR-Mutation:</u> beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin <u>Seltene EGFR-Mutationen:</u> nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin+Pemetrexed bzw. Cisplatin+Gemcitabin	2.732 – 6.873 1.508 – 3.793 643 – 1.617
	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Erlotinib oder Gefitinib	1.321 – 3.324
	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Erlotinib oder Gefitinib	335 – 843
Del 19: Deletionen im Exon 19; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; : L858R: Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor			

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.

Afatinib weist – wie in Modul 4A beschrieben – für alle Patienten innerhalb der Zulassung einen Zusatznutzen auf. Bei EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-1) mit aktivierenden EGFR-Mutationen stützt sich dies insbesondere auf signifikante Verlängerungen des Gesamtüberlebens (bei Patienten mit Del 19-EGFR-Mutation) und des progressionsfreien Überlebens bei gleichzeitiger Symptomkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität. Klassenspezifische Nebenwirkungen sind reversibel und durch proaktives Patientenmanagement handhabbar. Die in der Literatur beschriebene Evidenz weist darauf hin (Inoue et al., 2009; Liu et al., 2011), dass sich die Wirksamkeit bei Patienten mit einem ECOG-PS 0-1 auch auf Patienten mit einem ECOG-PS 2 übertragen lässt und daher ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Afatinib vorliegt. Basierend auf den Ergebnissen der LUX-Lung 2 Studie sowie *in-vitro*- und *in-vivo*-Daten sieht BI für Afatinib bei Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung ebenfalls einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Aus diesen Gründen entspricht die Zielpopulation von Afatinib der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus den Berechnungen, die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 vorgenommen und erläutert wurden. Die Nennung der verwendeten Quellen sowie das Vorgehen zur Informationsbeschaffung erfolgt in Abschnitt 3.2.6. Die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens sind aus Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A entnommen.

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 wurde überwiegend die deutsche S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ (Goeckenjan et al., 2010) herangezogen. 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 Studienpublikationen der LUX-Lung 3 Studie (Sequist et al., 2013; Yang et al., 2013b), LUX-Lung 6 Studie (Wu et al., 2014) und LUX-Lung 2 Studie (Yang et al., 2012) verwendet.

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5

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 (Ersteinreichung) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b) 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 & Zentrum für Krebsregisterdaten, 2014) sowie der International Agency for Research in Cancer (International Agency for Research in Cancer, 2012) konsultiert.

Die Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens sind aus Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A entnommen.

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] Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85 (5), 365-76.
- [2] Alberg, A. J., Ford, J. G., Samet, J. M., et al. 2007. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132 (3 Suppl), 29S-55S.
- [3] 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 26.02.2015].
- [4] Bell, D. W., Lynch, T. J., Haserlat, S. M., et al. 2005. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol*, 23 (31), 8081-92.
- [5] Bergman, B., Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., et al. 1994. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer*, 30A (5), 635-42.
- [6] Blakely, C. M. & Bivona, T. G. 2012. Resiliency of lung cancers to EGFR inhibitor treatment unveiled, offering opportunities to divide and conquer EGFR inhibitor resistance. *Cancer Discovery*, 2 (10), 872-5.
- [7] Boch, C., Kollmeier, J., Roth, A., et al. 2013. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open*, 3 (4).
- [8] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2011. Clinical Trial Report (Interim Report 2): LUX Lung 2; A Phase II single-arm trial of BIBW 2992 in non-small cell lung cancer patients with EGFR activating mutations. Document Number: U11-3644-01. (Data on file) 06.12.2011.
- [9] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. Fachinformation Giotrif® 40 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: September 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [10] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Afatinib (Giotrif®). Modul 3 A - 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 18.03.2015].
- [11] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013c. Clinical Trial Report (Primary Analysis): LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV

- adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U13-1625-01. (Data on file) 24.04.2013.
- [12] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013d. Clinical Trial Report (Primary analysis; Revision 1): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U12-1199-02. (Data on file) Date of Revision: 18.02.2013.
- [13] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014a. Clinical Trial Report (OS Analysis): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: c02220193-02. (Data on file) 22.04.2014.
- [14] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014b. Clinical Trial Report (OS Analysis): LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: c02365225-01. (Data on file) 25.07.2014.
- [15] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014c. Anmerkungen zur Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2014-B-076. Afatinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Data on file) 15.12.2014.
- [16] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014d. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG zu Afatinib (Data on file) 07.03.2014.
- [17] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2014e. Schätzung der Inzidenzen (2011-2020) und 5-Jahres-Prävalenzen (2010-2020) des Lungenkarzinoms in Deutschland. (Data on file) 23.10.2014.
- [18] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2015. Diskussion der seltenen EGFR-Mutationen (Data on File)
- [19] Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnern, H. W., et al. 2012. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*, 77 (1), 224-31.
- [20] Bundesministerium für Gesundheit. 2012. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: September 2012. Verfügbar: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [21] Chen, X., Zhu, Q., Zhu, L., et al. 2013. Clinical perspective of afatinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 81 (2), 155-61.
- [22] Dempke, W. C., Suto, T. & Reck, M. 2010. Targeted therapies for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 67 (3), 257-74.
- [23] Detterbeck, F. C., Boffa, D. J. & Tanoue, L. T. 2009. The new lung cancer staging system. *Chest*, 136 (1), 260-71.
- [24] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. 2014. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Afatinib veröffentlicht am 17. Februar 2014 Vorgangsnummer 2013-11-15-D-082 IQWiG Bericht Nr. 206. Verfügbar: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe->

- [nutzenbewertung/Afatinib%20DGHO%20Stellungnahme%2020140314.pdf](#)
[Aufgerufen am 17.03.2015].
- [25] Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. 2015. ICD-10-GM Version 2015- Kapitel II Neubildungen (C00-D48) [Online]. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2015/block-c30-c39.htm> Zuletzt geändert am: 19.09.2014. [Aufgerufen am 03.03.2015].
- [26] Doebele, R. C., Oton, A. B., Peled, N., et al. 2010. New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 69 (1), 1-12.
- [27] Douillard, J. Y., Shepherd, F. A., Hirsh, V., et al. 2010. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol*, 28 (5), 744-52.
- [28] Eberhard, D. A., Johnson, B. E., Amler, L. C., et al. 2005. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*, 23 (25), 5900-9.
- [29] Fukuoka, M., Wu, Y. L., Thongprasert, S., et al. 2011. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 29 (21), 2866-74.
- [30] Gahr, S., Stoehr, R., Geissinger, E., et al. 2013. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer*, 109 (7), 1821-8.
- [31] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Wirkstoff Afatinib. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-87/2014-03-25_Wortprotokoll_end_Afatinib.pdf [Aufgerufen am 17.03.2015].
- [32] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. 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. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf? [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [33] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-076. Afatinib zur Behandlung des Lungenkarzinoms (Data on file) 27.01.2015.
- [34] Goeckjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2, e1-164.
- [35] 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.
- [36] Graus-Porta, D., Beerli, R. R., Daly, J. M., et al. 1997. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *Eur Mol Biol Organ J*, 16 (7), 1647-55.

- [37] Gridelli, C., Ardizzoni, A., Le Chevalier, T., et al. 2004. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol*, 15 (3), 419-26.
- [38] Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., et al. 2015. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: April 2015. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 16.04.2015].
- [39] Grond, S., Zech, D., Diefenbach, C., et al. 1996. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*, 64 (1), 107-14.
- [40] Haneda, H., Sasaki, H., Lindeman, N., et al. 2006. A correlation between EGFR gene mutation status and bronchioloalveolar carcinoma features in Japanese patients with adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*, 36 (2), 69-75.
- [41] Hecht, S. S. 1999. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91 (14), 1194-210.
- [42] Heigener, D. F., Deppermann, K. M., Sebastian, M., et al. 2011. Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Aktueller Algorithmus. *Onkologe*, 17, 679-683.
- [43] Hellyer, N. J., Kim, M.-S. & Koland, J. G. 2001. Heregulin-dependent activation of phosphoinositide 3-kinase and Akt via the ErbB2/ErbB3 co-receptor. *J Biol Chem*, 276 (45), 42153-61.
- [44] Herbst, R. S., Heymach, J. V. & Lippman, S. M. 2008. Lung cancer. *N Engl J Med*, 359 (13), 1367-80.
- [45] Heuckmann, J. M., Rauh, D. & Thomas, R. K. 2012. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling and covalent EGFR inhibition in lung cancer. *J Clin Oncol*, 30 (27), 3417-20.
- [46] Heukamp, L. C., Wolf, J. & Büttner, R. 2011. Pathophysiologie und Molekulardiagnostik beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. *Onkologe*, 17 (8), 670-678.
- [47] IMS Health 2014. Assessment of Patient Population with NSCLC by Stage, ECOG-PS, EGFR Mutation Status and lines of therapy in Germany based on IMS[®] Oncology Analyzer. (Data on file) DD.03.2015.
- [48] Inoue, A., Kobayashi, K., Usui, K., et al. 2009. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*, 27 (9), 1394-400.
- [49] International Agency for Research in Cancer. 2012. GLOBOCAN 2012: Country Fact Stat - Germany. Verfügbar: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx# [Aufgerufen am 18.11.2014].
- [50] Ipsos Healthcare Global Oncology Monitor Team 2014. Ipsos EU Oncology Monitor, Germany. Marktforschungsstudie im Auftrag für Boehringer-Ingelheim. Kommerzielle Marktforschungsstudie käuflich erwerbbar. NSCLC report, Q3 2014 MAT. Data on file.
- [51] Janku, F., Garrido-Laguna, I., Petruzella, L. B., et al. 2011. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 6 (9), 1601-12.
- [52] Köhler, J. & Schuler, M. 2011. Personalisierte medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. *Onkologe*, 17 (8), 702-708.
- [53] Köhler, J. & Schuler, M. 2013. Afatinib, Erlotinib and Gefitinib in the First-Line Therapy of EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma: A Review. *Onkologie*, 36 (9), 510-8.

- [54] Krech, R. L., Davis, J., Walsch, D., et al. 1992. Symptoms of lung cancer. *Palliative Medicine*, 6 (4), 309-315.
- [55] 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.
- [56] Lipp, H.-P. 2013. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit peroral applizierbaren, zielgerichtet wirksamen Tumortherapeutika. *Onkologe*, 19 (10), 870-877.
- [57] Liu, S., Wang, D., Chen, B., et al. 2011. The safety and efficacy of EGFR TKIs monotherapy versus single-agent chemotherapy using third-generation cytotoxics as the first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer*, 73 (2), 203-10.
- [58] Lungershausen, J., Fonseca, T., Wallenstein, G., et al. 2013. Treatments for EGFR mutation-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Network Meta-Analysis. ISPOR 16th Annual European Congress, 02.-06.11.2013 Dublin, Ireland. Poster presentation: PCN 24.
- [59] Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., et al. 2004. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 350 (21), 2129-39.
- [60] Massarelli, E., Johnson, F. M., Erickson, H. S., et al. 2013. Uncommon epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer and their mechanisms of EGFR tyrosine kinase inhibitors sensitivity and resistance. *Lung Cancer*, 80 (3), 235-41.
- [61] Mazieres, J., Peters, S., Lepage, B., et al. 2013. Lung Cancer That Harbors a HER2 Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives. *J Clin Oncol*, 31 (6), 1997-2003.
- [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] Melosky, B. 2014. Review of EGFR TKIs in Metastatic NSCLC, Including Ongoing Trials. *Front Oncol*, 4, 244.
- [64] Mercadante, S., Armata, M. & Salvaggio, L. 1994. Pain characteristics of advanced lung cancer patients referred to a palliative care service. *Pain*, 59 (1), 141-5.
- [65] Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., et al. 2009. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361 (10), 947-57.
- [66] Mühlbacher, A. C. & Bethge, S. 2014. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*, DOI 10.1007/s10198-014-0622-4.
- [67] 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.
- [68] Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., et al. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5 (6), 649-55.
- [69] Ou, S. H. 2012. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence. *Crit Rev Oncol Hematol*, 83 (3), 407-21.
- [70] Paez, J. G., Janne, P. A., Lee, J. C., et al. 2004. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304 (5676), 1497-500.

- [71] 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.
- [72] Pao, W. & Chmielecki, J. 2010. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 10 (11), 760-74.
- [73] Pao, W. & Girard, N. 2011. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 12 (2), 175-80.
- [74] Peters, S., Zimmermann, S. & Adjei, A. A. 2014. 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.
- [75] Pham, D., Kris, M. G., Riely, G. J., et al. 2006. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol*, 24 (11), 1700-4.
- [76] Plunkett, T. A., Chrystal, K. F. & Harper, P. G. 2003. Quality of life and the treatment of advanced lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 5 (1), 28-32.
- [77] Popat, S., Mok, T., Yang, J. C., et al. 2014a. Afatinib in the treatment of EGFR mutation-positive NSCLC--a network meta-analysis. *Lung Cancer*, 85 (2), 230-8.
- [78] Popat, S., Yang, J. C.-H., Lungershausen, J., et al. 2014b. Treatments for EGFR mutation-positive (m+) NSCLC patients - A Network Meta-Analysis (NMA) by mutation type. ISPOR 17th Annual European Congress, 8.-12.11.2014 Amsterdam, Niederlande. Poster presentation: PCN 8.
- [79] 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.
- [80] Redaktion Journal Onkologie. 2013. Therapiewahl beim fortgeschrittenen NSCLC entscheidend für Lebensqualität in der progressionsfreien Zeit [Online]. Verfügbar: <http://www.journalonko.de/newsview.php?id=6495> Zuletzt geändert am: 08.05.2013. [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [81] Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [82] Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [83] Robert Koch-Institut & Zentrum für Krebsregisterdaten. 2014. Datenbankabfrage Lunge (C33-C34) - Inzidenz, Mortalität, Prävalenz, Überleben. Datenstand: 10.12.2013. Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html [Aufgerufen am 21.10.2014].
- [84] Rosell, R., Moran, T., Queralt, C., et al. 2009. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*, 361 (10), 958-67.

- [85] Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., et al. 2012. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 13 (3), 239-46.
- [86] Rudin, C. M., Avila-Tang, E., Harris, C. C., et al. 2009. Lung cancer in never smokers: molecular profiles and therapeutic implications. *Clin Cancer Res*, 15 (18), 5646-61.
- [87] Rudloff, U. & Samuels, Y. 2010. A growing family: adding mutated Erbb4 as a novel cancer target. *Cell Cycle*, 9 (8), 1487-503.
- [88] Sarna, L., Padilla, G., Holmes, C., et al. 2002. Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 20 (13), 2920-9.
- [89] Scagliotti, G. V., Parikh, P., von Pawel, J., et al. 2008. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26 (21), 3543-51.
- [90] Schmidt, U., Drechsler, M., Assmann, G., et al. 2013. Assessment of patient population with NSCLC by stage, ECOG-PS, EGFR mutation status and line of therapy in Germany. ISPOR 16th Annual European Congress, 2.-6.11.2013 Dublin, Ireland. Poster presentation: PCN 29.
- [91] Sequist, L. V., Yang, J. C., Yamamoto, N., et al. 2013. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*, 31 (27), 3327-3334.
- [92] Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J., et al. 2007. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*, 7 (3), 169-81.
- [93] 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.
- [94] Shigematsu, H., Lin, L., Takahashi, T., et al. 2005a. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*, 97 (5), 339-46.
- [95] Shigematsu, H., Takahashi, T., Nomura, M., et al. 2005b. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Research*, 65 (5), 1642-6.
- [96] Shigematsu, H. & Gazdar, A. F. 2006. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer*, 118 (2), 257-62.
- [97] Shih, A. J., Telesco, S. E. & Radhakrishnan, R. 2011. Analysis of Somatic Mutations in Cancer: Molecular Mechanisms of Activation in the ErbB Family of Receptor Tyrosine Kinases. *Cancers (Basel)*, 3 (1), 1195-1231.
- [98] Smith, E. L., Hann, D. M., Ahles, T. A., et al. 2001. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage*, 21 (4), 323-9.
- [99] 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.
- [100] Spicer, J. F. & Rudman, S. M. 2010. EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): the emerging role of the dual irreversible EGFR/HER2 inhibitor BIBW 2992. *Target Oncol*, 5 (4), 245-55.
- [101] Spiro, S. G., Gould, M. K., Colice, G. L., et al. 2007. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes:

- ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132 (3 Suppl), 149S-160S.
- [102] Statistisches Bundesamt. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Variante 1 - W1. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/VorausberechnungDeutschland.xls?blob=publicationFile> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [103] Statistisches Bundesamt. 2014. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 30.09.2012. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=8E82A18572F643BE54C0479055498A35.cae3 [Aufgerufen am 02.03.2015].
- [104] Subramaniam, D. S. & Hwang, J. 2011. BIBW 2992 in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 20 (3), 415-22.
- [105] Takezawa, K., Pirazzoli, V., Arcila, M. E., et al. 2012. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov*, 2 (10), 922-33.
- [106] Tessen, H. W. 2014. Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). Siebte Zwischenauswertung. Datenstand 31.01.2014. Data on file.
- [107] Thomas, M., Gatzemeier, U., Goerg, R., et al. 2000. Empfehlungen zur Diagnostik des Bronchialkarzinoms der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. *Pneumologie* [Online]. Verfügbar: http://www.pneumologie.de/fileadmin/pneumologie/downloads/Bronchialkarzinom_Diagnostik_Kurz.pdf?cntmark [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [108] Tumorregister München. 2014a. Tumorstatistik: Basisstatistiken (C33, C34: Nichtkleinzell. BC); Datenbankexport 12.02.2014. Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34n_G.pdf [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [109] Tumorregister München. 2014b. Tumorstatistik: Basisstatistiken (C33, C34: Kleinzell. BC); Datenbankexport 12.02.2014. Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/base_C34s_G.pdf [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [110] Tumorregister München. 2014c. Tumorstatistik: Überleben (C33, C34: Nichtkleinzell. BC); Datenbankexport 12.02.2014. Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C34n_G.pdf [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [111] Velikova, G., Coens, C., Efficace, F., et al. 2012. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *Eur J Cancer*, 10 (1), 141-149.
- [112] Weinstein, I. B. & Joe, A. 2008. Oncogene addiction. *Cancer Res*, 68 (9), 3077-80; discussion 3080.
- [113] Wu, Y.-L., Liang, C.-K., Zhou, C., et al. 2013. First-line erlotinib versus cisplatin/gemcitabine (GP) in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC): interim analyses from the phase 3, open-label, ENSURE study. *J Thoracic Oncol*, 8 (Suppl. 2), S603.
- [114] Wu, Y. L., Zhou, C., Hu, C. P., et al. 2014. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15 (2), 213-22.

- [115] Yang, J. C., Sequist, L. V., Geater, S. L., et al. 2013a. Activity of afatinib in uncommon epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Findings from three prospective trials of afatinib in EGFR mutation-positive lung cancer. 15th World Conference on Lung Cancer, 27.-31. Oktober, Sydney, Australien.
- [116] Yang, J. C., Shih, J. Y., Su, W. C., et al. 2012. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13 (5), 539-48.
- [117] Yang, J. C., Hirsh, V., Schuler, M., et al. 2013b. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J Clin Oncol*, 31 (27), 3342-3350.
- [118] Yarden, Y. & Pines, G. 2012. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat Rev Cancer*, 12 (8), 553-63.
- [119] Zietemann, V. & Duell, T. 2011. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 73 (1), 70-7.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Afatinib (Giotrif®)	Alle	34.402,68 €
Vom G-BA zur Wahl gestellte zweckmäßige Vergleichstherapien		
Cisplatin+Pemetrexed	ECOG-PS 0-2	76.503,52 €bis 76.666,10 €
Cisplatin+Gemcitabin	ECOG-PS 0-2	13.643,13 €bis 14.256,30 €
Cisplatin+Docetaxel	ECOG-PS 0-2	28.367,85 €bis 28.464,73 €
Cisplatin+Paclitaxel	ECOG-PS 0-2	30.137,27 €bis 30.234,15 € (mit Ranitidin) ODER 30.157,09 €bis 30.253,97 € (mit Cimetidin)
Cisplatin+Vinorelbin	ECOG-PS 0-2	11.819,03 €bis 13.607,92 €
Carboplatin+Pemetrexed	ECOG-PS 0-2	83.190,54 €bis 83.256,24 €
Carboplatin+Gemcitabin	ECOG-PS 0-2	20.330,15 €
Carboplatin+Docetaxel	ECOG-PS 0-2	35.054,87 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Carboplatin+Paclitaxel	ECOG-PS 0-2	36.308,00 € (mit Ranitidin) ODER 36.327,82 € (mit Cimetidin)
Carboplatin+Vinorelbin	ECOG-PS 0-2	18.506,05 bis 19.681,77 €
Gemcitabin	ECOG-PS 2	9.351,08 €
Vinorelbin	ECOG-PS 2	12.131,00 €bis 13.929,16 €
Docetaxel	Mit Chemotherapie- Vorbehandlung	24.749,16 €
Pemetrexed (Alimta®)	Mit Chemotherapie- Vorbehandlung	72.884,83 €bis 72.950,53 €
Gefitinib (Iressa®)	Alle	39.695,21 €
Erlotinib (Tarceva®)	Alle	32.408,84 €
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PS: Performance Status (Allgemeinzustand)		
<p>Bei den zusätzlichen GKV-Leistungen werden die Kosten für die Testung auf mögliche EGFR-Mutationen nicht berücksichtigt, da diese unabhängig von der im Nachgang gewählten Therapie laut nationalen und internationalen Leitlinien als Routinediagnostik durchzuführen ist. Somit erfolgt die EGFR-Testung nicht ausschließlich für Patienten, die im Falle einer positiven Testung anschließend Afatinib erhalten, sondern es stehen bei positivem EGFR-Mutationsstatus u. a. auch die beiden reversiblen EGFR-TKI Erlotinib und Gefitinib zur Verfügung.</p>		

BI vertritt, wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, die Auffassung, dass die Änderungen bzw. Ergänzungen der ZVT durch den G-BA nicht sachgerecht waren. Nichtsdestotrotz werden in den nachfolgenden Abschnitten zur Vollständigkeit die (Jahres-)Therapiekosten und zusätzlichen GKV-Leistungen aller vom G-BA im Beratungsgespräch empfohlenen ZVT dargestellt.

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 vs. 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, 2013a])	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Kontinuierlich	365	365
<u>Vom G-BA zur Wahl gestellte zweckmäßige Vergleichstherapien</u>				
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Gemcitabin: 2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen à 21 Tage	2 Tage je Zyklus
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Docetaxel: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	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)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Paclitaxel: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Vinorelbin: 2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen à 21 Tage	2 Tage je Zyklus
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Gemcitabin: 2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen à 21 Tage	2 Tage 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)
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Docetaxel: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Paclitaxel: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Vinorelbin: 2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen à 21 Tage	2 Tage je Zyklus
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen à 28 Tage	3 Tage 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)
Vinorelbine (Vinorelbine ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	1 x pro Woche	52 Wochen	1 Tag je Woche
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen à 21 Tage	1 Tag je Zyklus
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2014])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Kontinuierlich	365	365
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	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; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</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 in der Indikation NSCLC (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2012; Roche Registration Limited, 2013; Accord Healthcare Limited, 2014; AstraZeneca AB, 2014; ratiopharm GmbH, 2014; Vitane Pharma GmbH, 2014).

Carboplatin zählt zu den Arzneimitteln, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise zur Behandlung des NSCLC in einer Kombinationstherapie off-label verordnungsfähig sind (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). Der G-BA empfiehlt für eine Carboplatin-Kombinationstherapie eine Zyklusdauer von drei bis vier Wochen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a). BI stellt die Therapiekosten für eine Zyklusdauer von drei Wochen dar, da dies die empfohlene Zyklusdauer der jeweiligen Kombinations-Arzneimittel (Pemetrexed, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Vinorelbin) laut Fachinformation entspricht (Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2012; Accord Healthcare Limited, 2014; ratiopharm GmbH, 2014; Vitane Pharma GmbH, 2014).

Da in keiner der Fachinformationen eine exakte Therapiedauer angegeben wird, werden die Kalkulationen der Kosten standardmäßig für eine Therapiedauer von einem Jahr (365 Tage) für alle Arzneimittel 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 angenommen.

Bei Cisplatin+Vinorelbin wurde aufgrund fehlender Angaben zum Behandlungsmodus in der Fachinformation zusätzlich der Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

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, 2013a])	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Kontinuierlich	365
<u>Vom G-BA zur Wahl gestellte zweckmäßige Vergleichstherapien</u>			
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR- Mutationen.	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage- Zyklus Pemetrexed: 1 x pro 21-Tage- Zyklus	17
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR- Mutationen.	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage- Zyklus Gemcitabin: 2 x pro 21-Tage- Zyklus	Cisplatin: 17 Gemcitabin: 34
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR- Mutationen.	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage- Zyklus Docetaxel: 1 x pro 21-Tage- Zyklus	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Paclitaxel: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Cisplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Vinorelbin: 2 x pro 21-Tage-Zyklus	Cisplatin: 17 Vinorelbin: 34
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Pemetrexed: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Gemcitabin: 2 x pro 21-Tage-Zyklus	Carboplatin: 17 Gemcitabin: 34
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Docetaxel: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Paclitaxel: 1 x pro 21-Tage-Zyklus	17
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 1 x pro 21-Tage-Zyklus Vinorelbin: 2 x pro 21-Tage-Zyklus	Carboplatin: 17 Vinorelbin: 34
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	3 x pro 28-Tage-Zyklus	39
Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	1 x pro Woche	52
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2014])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Kontinuierlich	365
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Kontinuierlich	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; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</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, 2013a])	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	365	1 x 40,00 mg ¹	365,00 DDD (365 Tabletten)

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)
Vom G-BA zur Wahl gestellte zweckmäßige Vergleichstherapien				
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	17	Cisplatin: 1 x 141,75 mg Pemetrexed: 1 x 945,00 mg	Cisplatin: 357,00 DDD (17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg) Pemetrexed: 373,60 DDD (34 Durchstechflaschen mit 500 mg)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Cisplatin: 17 Gemcitabin: 34	Cisplatin: 1 x 141,75 – 189,00 mg Gemcitabin: 2 x 2.362,50 mg	Cisplatin: 357,00 - 476,00 DDD (17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg) Gemcitabin: 401,63 DDD (68 Durchstechflaschen mit 1.000 mg + 68 Durchstechflaschen mit 200 mg)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	17	Cisplatin: 1 x 141,75 mg Docetaxel: 1 x 141,75 mg	Cisplatin: 357,00 DDD (17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg) Docetaxel: 374,77 DDD (17 Durchstechflaschen mit 160 mg)

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)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittene m und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	17	Cisplatin: 1 x 151,20 mg Paclitaxel: 1 x 330,75 mg	Cisplatin:389,80 DDD (34 Durchstechflaschen mit 100 mg) Paclitaxel: 374,85 DDD (17 Durchstechflaschen mit 300 mg + 34 Durchstechflaschen mit 30 mg)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittene m und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Cisplatin: 17 Vinorelbin: 34	Cisplatin: 1 x 141,75 – 189,00 mg Vinorelbin: 2 x 47,25 - 56,70 mg	Cisplatin: 357,00 - 476,00 DDD (17 Durchstechflaschen mit 100 mg + 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg) Vinorelbin: 229,50 - 275,40 DDD (34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit 10 mg)
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittene m und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	17	Carboplatin: 1 x 945,00 mg Pemetrexed: 1 x 945,00 mg	Carboplatin: 642,60 DDD (17 Durchstechflaschen mit 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit 150 mg +17 Durchstechflaschen mit 600 mg) Pemetrexed: 373,60 DDD (34 Durchstechflaschen mit 500 mg)

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)
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 17 Gemcitabin: 34	Carboplatin: 1 x 945,00 mg Gemcitabin: 2 x 2.362,50 mg	Carboplatin: 642,60 DDD (17 Durchstechflaschen mit 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit 150 mg +17 Durchstechflaschen mit 600 mg) Gemcitabin: 401,63 DDD (68 Durchstechflaschen mit 1.000 mg + 68 Durchstechflaschen mit 200 mg)
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	17	Carboplatin: 1 x 945,00 mg Docetaxel: 1 x 141,75 mg	Carboplatin: 642,60 DDD (17 Durchstechflaschen mit 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit 150 mg +17 Durchstechflaschen mit 600 mg) Docetaxel: 374,77 DDD (17 Durchstechflaschen mit 160 mg)
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	17	Carboplatin: 1 x 945,00 mg Paclitaxel: 1 x 330,75 mg	Carboplatin: 642,60 DDD (17 Durchstechflaschen mit 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit 150 mg +17 Durchstechflaschen mit 600 mg) Paclitaxel: 374,85 DDD (17 Durchstechflaschen mit 300 mg + 34 Durchstechflaschen mit 30 mg)

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)
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin: 17 Vinorelbin: 34	Carboplatin: 1 x 945,00 mg Vinorelbin: 2 x 47,25 - 56,70 mg	Carboplatin: 642,60 DDD (17 Durchstechflaschen mit 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit 150 mg + 17 Durchstechflaschen mit 600 mg) Vinorelbin: 229,50 - 275,40 DDD (34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 50 mg + 34 Durchstechflaschen mit 10 mg)
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	39	3 x 1.890,00 mg	368,55 DDD (78 Durchstechflaschen mit 1.000 mg)
Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	52	1 x 47,25 - 56,70 mg	351,00 - 421,20 DDD (52 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit 50 mg + 52 Durchstechflaschen mit 10 mg)

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])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	17	1 x 141,75 mg	374,77 DDD (17 Durchstechflaschen mit 160 mg)
Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	17	1 x 945,00 mg	373,60 DDD (34 Durchstechflaschen mit 500 mg)
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2014])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	365	1 x 250,00 mg	365,00 DDD (365 Tabletten)

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)
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	365	1 x 150,00 mg	438,00 DDD (365 Tabletten)
<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 3 Wochen gut vertragen haben, möglich (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a).</p> <p>DDD: Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</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 sowie der Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b). Auf der Basis der sich über die angenommene jährliche Behandlungsdauer ergebenden Behandlungstage pro Patient erfolgt die Festlegung der DDD für die betrachteten Arzneimittel. Hierbei wird auf die amtlichen ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch)-/DDD-Klassifikationen zurückgegriffen, die über das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bereitgestellt werden (Wissenschaftlicher Dienst der AOK [WID], 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 (Du Bois und Du Bois, 1989) und den Angaben des Mikrozensus 2009 zur durchschnittlichen Körpergröße und zum durchschnittlichen Körpergewicht (Statistisches Bundesamt, 2012) errechnet. Auf Basis des Mikrozensus 2009 liegt die durchschnittliche Körpergröße in der Altersgruppe über 18 Jahre bei 172 cm. Das durchschnittliche Körpergewicht wird mit 75,6 kg angegeben (Statistisches Bundesamt, 2012).

Mittels der Du Bois und Du Bois Formel (Körpergewicht (in kg)^{0,425} x Körpergröße (in cm)^{0,725} x 0,007184) (Du Bois und Du Bois, 1989) ergibt sich somit die durchschnittliche KOF von 1,89 m².

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

Afatinib

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

- Afatinib 40 mg kontinuierlich täglich *per os*

Als Durchschnittsverbrauch pro Jahr ergeben sich 365 x 40 mg = 14.600 mg Afatinib.

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

Cisplatin+Pemetrexed

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation lauten (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2014):

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

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit 1 x 500,00 mg/m² x 1,89 m² = 945,00 mg Pemetrexed und 1 x 75,00 mg/m² x 1,89 m² = 141,75 mg Cisplatin. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von 17 x 945,00 mg = 16.065,00 mg Pemetrexed und 17 x 141,75 mg = 2.409,75 mg Cisplatin.

Bei einer offiziellen DDD für Pemetrexed von 43,00 mg ergeben sich 21,98 DDD pro Zyklus bzw. 373,60 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Cisplatin von 6,75 mg ergeben sich 21,00 DDD pro Zyklus bzw. 357,00 DDD pro Jahr.

Cisplatin+Gemcitabin

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation lauten (Accord Healthcare Limited, 2011; Hexal AG, 2012; Hexal AG, 2014):

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

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit $2 \times 1.250,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 2 \times 2.362,50 \text{ mg} = 4.725,00 \text{ mg}$ Gemcitabin und $141,75 (1 \times 75,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2) - 189,00 \text{ mg} (1 \times 100,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2)$ Cisplatin. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von $17 \times 4.725,00 \text{ mg} = 80.325,00 \text{ mg}$ Gemcitabin und $17 \times 141,75 = 2.409,75 \text{ mg}$ bis $17 \times 189,00 \text{ mg} = 3.213,00 \text{ mg}$ Cisplatin.

Bei einer offiziellen DDD für Gemcitabin von 200 mg ergeben sich 23,63 DDD pro Zyklus bzw. 401,63 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Cisplatin von 6,75 mg ergeben sich 21,00 bis 28,00 DDD pro Zyklus bzw. 357,00 - 476,00 DDD pro Jahr.

Cisplatin+Docetaxel

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation lauten (Accord Healthcare Limited, 2011; Accord Healthcare Limited, 2014; Hexal AG, 2014):

- Docetaxel 75 mg/m² KOF gefolgt von
- Cisplatin 75 mg/m² KOF über 30 - 60 Minuten

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich für Docetaxel und Cisplatin jeweils $1 \times 75,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 141,75 \text{ mg}$. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von $17 \times 141,75 \text{ mg} = 2.409,75 \text{ mg}$ jeweils für Cisplatin und Docetaxel.

Bei einer offiziellen DDD für Docetaxel von 6,43 mg ergeben sich 22,05 DDD pro Zyklus bzw. 374,77 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Cisplatin von 6,75 mg ergeben sich 21,00 DDD pro Zyklus bzw. 357,00 DDD pro Jahr.

Cisplatin+Paclitaxel

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation lauten (Accord Healthcare Limited, 2011; Hexal AG, 2014; Vitane Pharma GmbH, 2014):

- Paclitaxel 175 mg/m² über einen Zeitraum von 3 Stunden, gefolgt von
- Cisplatin 80 mg/m² mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen.

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit $1 \times 175,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 330,75 \text{ mg}$ Paclitaxel und $1 \times 80,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 151,20 \text{ mg}$ Cisplatin. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von $17 \times 330,75 \text{ mg} = 5.622,75 \text{ mg}$ Paclitaxel und $17 \times 151,20 = 2.570,40 \text{ mg}$ Cisplatin.

Bei einer offiziellen DDD für Paclitaxel von 15,00 mg ergeben sich 22,05 DDD pro Zyklus bzw. 374,85 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Cisplatin von 6,75 mg ergeben sich 22,40 DDD pro Zyklus bzw. 389,80 DDD pro Jahr.

Cisplatin+Vinorelbin

Die Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation von Vinorelbin für eine Polychemotherapie lautet (Accord Healthcare Limited, 2011; Hexal AG, 2014; ratiopharm GmbH, 2014):

- 25 - 30 mg/m² KOF Vinorelbin je nach Protokoll an Tag 1 und 5 jede dritte Woche oder Tag 1 und 8 jede dritte Woche.

In der Fachinformation sind keine Angaben zur Dosierung von Cisplatin zu finden. BI übernimmt die Angaben aus dem Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b):

- 75 - 100 mg/m² KOF Cisplatin

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit 94,50 mg ($2 \times 25,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2$) bis 113,40 mg ($2 \times 30,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2$) Vinorelbin und 141,75 mg ($1 \times 75,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2$) bis 189,00 mg ($1 \times 100,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2$) Cisplatin. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von $17 \times 94,50 \text{ mg} = 1.606,50 \text{ mg}$ bis $17 \times 113,40 \text{ mg} = 1.927,80 \text{ mg}$ Vinorelbin und $17 \times 141,75 = 2.409,75 \text{ mg}$ bis $17 \times 189,00 \text{ mg} = 3.213,00 \text{ mg}$ Cisplatin.

Bei einer offiziellen DDD für Vinorelbin von 7 mg ergeben sich 13,50 DDD bis 16,20 DDD pro Zyklus bzw. 229,50 DDD bis 275,40 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Cisplatin von 6,75 mg ergeben sich 21,00 bis 28,00 DDD pro Zyklus bzw. 357,00- 476,00 DDD pro Jahr.

Carboplatin+Pemetrexed

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation lauten (Eli Lilly Nederland B.V., 2012; SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014):

- Pemetrexed 500 mg/m² KOF als zehninütige Infusion an Tag 1 eines 3-Wochen-Zyklus (21 Tage).

In der Fachinformation sind keine Angaben zur Dosierung von Carboplatin zu finden. Laut Beschluss des G-BA kann Carboplatin off-label, wie folgt eingesetzt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a):

- 500 mg/m² KOF Carboplatin

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit $1 \times 500,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 945,00 \text{ mg}$ Pemetrexed und $1 \times 500,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 945,00 \text{ mg}$ Carboplatin. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von $17 \times 945,00 \text{ mg} = 16.065,00 \text{ mg}$ Pemetrexed und $17 \times 945,00 \text{ mg} = 16.065,00 \text{ mg}$ Carboplatin.

Bei einer offiziellen DDD für Pemetrexed von 43,00 mg ergeben sich 21,98 DDD pro Zyklus bzw. 373,60 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Carboplatin von 25,00 mg ergeben sich 37,80 DDD pro Zyklus bzw. 642,60 DDD pro Jahr.

Carboplatin+Gemcitabin

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation lauten (Hexal AG, 2012; SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014):

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

In der Fachinformation sind keine Angaben zur Dosierung von Carboplatin zu finden. Laut Beschluss des G-BA kann Carboplatin off-label, wie folgt eingesetzt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a):

- 500 mg/m² KOF Carboplatin

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit $2 \times 1.250,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 2 \times 2.362,50 \text{ mg} = 4.725,00 \text{ mg}$ Gemcitabin und $1 \times 500,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 945,00 \text{ mg}$ Carboplatin. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von $17 \times 4.725,00 \text{ mg} = 80.325,00 \text{ mg}$ Gemcitabin und $17 \times 945,00 \text{ mg} = 16.065,00 \text{ mg}$ Carboplatin.

Bei einer offiziellen DDD für Gemcitabin von 200 mg ergeben sich 23,63 DDD pro Zyklus bzw. 401,63 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Carboplatin von 25,00 mg ergeben sich 37,80 DDD pro Zyklus bzw. 642,60 DDD pro Jahr.

Carboplatin+Docetaxel

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation lauten (Accord Healthcare Limited, 2014; SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014):

- Docetaxel 75 mg/m² KOF.

In der Fachinformation sind keine Angaben zur Dosierung von Carboplatin zu finden. Laut Beschluss des G-BA kann Carboplatin off-label, wie folgt eingesetzt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a):

- 500 mg/m² KOF Carboplatin

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit $1 \times 75,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 141,75 \text{ mg}$ Docetaxel und $1 \times 500,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 945,00 \text{ mg}$ Carboplatin. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von $17 \times 141,75 \text{ mg} = 2.409,75 \text{ mg}$ Docetaxel und $17 \times 945,00 \text{ mg} = 16.065 \text{ mg}$ Carboplatin.

Bei einer offiziellen DDD für Docetaxel von 6,43 mg ergeben sich 22,05 DDD pro Zyklus bzw. 374,77 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Carboplatin von 25,00 mg ergeben sich 37,80 DDD pro Zyklus bzw. 642,60 DDD pro Jahr.

Carboplatin+Paclitaxel

Die Dosierungsempfehlungen gemäß Fachinformation lauten (SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014; Vitane Pharma GmbH, 2014):

- Paclitaxel 175 mg/m² über einen Zeitraum von 3 Stunden mit 3 Wochen Pause zwischen den Therapiezyklen.

In der Fachinformation sind keine Angaben zur Dosierung von Carboplatin zu finden. Laut Beschluss des G-BA kann Carboplatin off-label, wie folgt eingesetzt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a):

- 500 mg/m² KOF Carboplatin

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit $1 \times 175,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 330,75 \text{ mg}$ Paclitaxel und $1 \times 500,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 945,00 \text{ mg}$ Carboplatin. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von $17 \times 330,75 \text{ mg} = 5.622,75 \text{ mg}$ Paclitaxel und $17 \times 945,00 \text{ mg} = 16.065,00 \text{ mg}$ Carboplatin.

Bei einer offiziellen DDD für Paclitaxel von 15,00 mg ergeben sich 22,05 DDD pro Zyklus bzw. 374,85 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Carboplatin von 25,00 mg ergeben sich 37,80 DDD pro Zyklus bzw. 642,60 DDD pro Jahr.

Carboplatin+Vinorelbin

Die Dosierungsempfehlung gemäß der Fachinformation von Vinorelbin für eine Polychemotherapie lautet (ratiopharm GmbH, 2014; SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014):

- 25 - 30 mg/m² KOF Vinorelbin je nach Protokoll an Tag 1 und 5 jede dritte Woche oder Tag 1 und 8 jede dritte Woche.

In der Fachinformation sind keine Angaben zur Dosierung von Carboplatin zu finden. Laut Beschluss des G-BA kann Carboplatin off-label, wie folgt eingesetzt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a):

- 500 mg/m² KOF Carboplatin

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit 94,50 mg ($2 \times 25,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2$) bis 113,40 mg ($2 \times 30,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2$) Vinorelbin und $1 \times 500,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 945,00 \text{ mg}$ Carboplatin. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit Jahresdurchschnittsverbräuche von $17 \times 94,50 \text{ mg} = 1.606,50 \text{ mg}$ bis $17 \times 113,40 \text{ mg} = 1.927,80 \text{ mg}$ Vinorelbin und $17 \times 945,00 \text{ mg} = 16.065,00 \text{ mg}$ Carboplatin.

Bei einer offiziellen DDD für Vinorelbin von 7 mg ergeben sich 13,50 DDD bis 16,20 DDD pro Zyklus bzw. 229,50 DDD bis 275,40 DDD pro Jahr.

Bei einer offiziellen DDD für Carboplatin von 25,00 mg ergeben sich 37,80 DDD pro Zyklus bzw. 642,60 DDD pro Jahr.

Gemcitabin

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

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

Als absoluter Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergeben sich somit $3 \times 1.000,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 5.670,00 \text{ mg}$ Gemcitabin. Bei 13 Zyklen pro Jahr errechnet sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $13 \times 5.670,00 \text{ mg} = 73.710,00 \text{ mg}$ Gemcitabin.

Bei einer offiziellen DDD für Gemcitabin von 200 mg ergeben sich 28,35 DDD pro Zyklus bzw. 368,55 DDD pro Jahr.

Vinorelbin

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (ratiopharm GmbH, 2014):

- 25 - 30 mg/m² KOF Vinorelbin einmal wöchentlich.

Als Durchschnittsverbrauch pro Woche ergeben sich somit 47,25 mg ($1 \times 25,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2$) bis 56,70 mg ($1 \times 30,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2$) Vinorelbin. Bei 52

Wochen pro Jahr errechnen sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $52 \times 47,25 \text{ mg} = 2.457,00 \text{ mg}$ bis $52 \times 56,70 \text{ mg} = 2.948,40 \text{ mg}$ Vinorelbin.

Bei einer offiziellen DDD für Vinorelbin von 7 mg ergeben sich 6,75 DDD bis 8,10 DDD pro Woche bzw. 351,00 DDD bis 421,20 DDD pro Jahr.

Docetaxel

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

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

Als Durchschnittsverbrauch 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 $17 \times 141,75 \text{ mg} = 2.409,75 \text{ mg}$ Docetaxel.

Bei einer offiziellen DDD für Docetaxel von 6,43 mg ergeben sich 22,0 DDD pro Zyklus bzw. 374,77 DDD pro Jahr.

Pemetrexed

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (Eli Lilly Nederland B.V., 2012):

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

Als Durchschnittsverbrauch pro Zyklus ergibt sich somit $1 \times 500,00 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 945,00 \text{ mg}$ Pemetrexed. Bei 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von $17 \times 945,00 \text{ mg} = 16.065,00 \text{ mg}$ Pemetrexed.

Bei einer offiziellen DDD für Pemetrexed von 43,00 mg ergeben sich 22,00 DDD pro Zyklus bzw. 373,60 DDD pro Jahr.

Gefitinib

Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation lautet (AstraZeneca AB, 2014):

- Gefitinib 250 mg kontinuierlich täglich *per os*

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

Bei einer offiziellen DDD für Gefitinib von 250 mg ergeben sich 365,00 DDD pro Jahr.

Erlotinib

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

- Erlotinib 150 mg kontinuierlich täglich *per os*

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

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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, 2013a])	2.797,37 € 28 Filmtabletten à 40 mg	2.639,11 € (1,77 € ^d ; 156,49 € ^e)
<u>Vom G-BA zur Wahl gestellte zweckmäßige Vergleichstherapien</u>		
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	Cisplatin: 76,26 € 1 Durchstechflasche à 100 mg 47,40 € 1 Durchstechflasche à 50 mg Pemetrexed: 2.533,24 € 1 Durchstechflasche à 500 mg	Cisplatin: 71,39 € (1,77 € ^d ; 3,10 € ^e) 41,02 € (1,77 € ^d ; 4,61 € ^e) Pemetrexed: 2.077,31 € (1,77 € ^d ; 454,16 € ^e)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	Cisplatin: 76,26 € 1 Durchstechflasche à 100 mg 47,40 € 1 Durchstechflasche à 50 mg Gemcitabin: 74,21 € 1 Durchstechflasche à 1.000 mg 28,68 € 1 Durchstechflasche à 200 mg	Cisplatin: 71,39 € (1,77 € ^d ; 3,10 € ^e) 41,02 € (1,77 € ^d ; 4,61 € ^e) Gemcitabin: 69,44 € (1,77 € ^d ; 3,00 € ^e) 26,07 € (1,77 € ^d ; 0,84 € ^e)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	Cisplatin: 76,26 € 1 Durchstechflasche à 100 mg 47,40 € 1 Durchstechflasche à 50 mg Docetaxel: 1.396,73 € 1 Durchstechflasche à 160 mg	Cisplatin: 71,39 € (1,77 € ^d ; 3,10 € ^e) 41,02 € (1,77 € ^d ; 4,61 € ^e) Docetaxel: 1.329,20 € (1,77 € ^d ; 65,76 € ^e)

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
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	Cisplatin: 76,26 € 1 Durchstechflasche à 100 mg Paclitaxel: 1.321,47 € 1 Durchstechflasche à 300 mg 137,31 € 1 Durchstechflasche à 30 mg	Cisplatin: 71,39 € (1,77 € ¹ ; 3,10 € ²) Paclitaxel: 1.153,86 € (1,77 € ¹ ; 165,84 € ²) 119,55 € (1,77 € ¹ ; 15,99 € ²)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	Cisplatin: 76,26 € 1 Durchstechflasche à 100 mg 47,40 € 1 Durchstechflasche à 50 mg Vinorelbin: 157,71 € 1 Durchstechflasche à 50 mg 40,03 € 1 Durchstechflasche à 10 mg	Cisplatin: 71,39 € (1,77 € ¹ ; 3,10 € ²) 41,02 € (1,77 € ¹ ; 4,61 € ²) Vinorelbin: 137,37 € (1,77 € ¹ ; 18,57 € ²) 34,58 € (1,77 € ¹ ; 3,68 € ²)
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	Carboplatin: 333,81 € 1 Durchstechflasche à 600 mg 91,05 € 1 Durchstechflasche à 150 mg 37,10 € 1 Durchstechflasche à 50 mg Pemetrexed: 2.533,24 € 1 Durchstechflasche à 500 mg	Carboplatin: 316,72 € (1,77 € ¹ ; 15,32 € ²) 85,48 € (1,77 € ¹ ; 3,80 € ²) 34,09 € (1,77 € ¹ ; 1,24 € ²) Pemetrexed: 2.077,31 € (1,77 € ¹ ; 454,16 € ²)

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
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	Carboplatin: 333,81 € 1 Durchstechflasche à 600 mg 91,05 € 1 Durchstechflasche à 150 mg 37,10 € 1 Durchstechflasche à 50 mg Gemcitabin: 74,21 € 1 Durchstechflasche à 1.000 mg 28,68 € 1 Durchstechflasche à 200 mg	Carboplatin: 316,72 € (1,77 € ¹ ; 15,32 € ²) 85,48 € (1,77 € ¹ ; 3,80 € ²) 34,09 € (1,77 € ¹ ; 1,24 € ²) Gemcitabin: 69,44 € (1,77 € ¹ ; 3,00 € ²) 26,07 € (1,77 € ¹ ; 0,84 € ²)
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	Carboplatin: 333,81 € 1 Durchstechflasche à 600 mg 91,05 € 1 Durchstechflasche à 150 mg 37,10 € 1 Durchstechflasche à 50 mg Docetaxel: 1.396,73 € 1 Durchstechflasche à 160 mg	Carboplatin: 316,72 € (1,77 € ¹ ; 15,32 € ²) 85,48 € (1,77 € ¹ ; 3,80 € ²) 34,09 € (1,77 € ¹ ; 1,24 € ²) Docetaxel: 1.329,20 € (1,77 € ¹ ; 65,76 € ²)
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	Carboplatin: 333,81 € 1 Durchstechflasche à 600 mg 91,05 € 1 Durchstechflasche à 150 mg 37,10 € 1 Durchstechflasche à 50 mg Paclitaxel: 1.321,47 € 1 Durchstechflasche à 300 mg 137,31 € 1 Durchstechflasche à 30 mg	Carboplatin: 316,72 € (1,77 € ¹ ; 15,32 € ²) 85,48 € (1,77 € ¹ ; 3,80 € ²) 34,09 € (1,77 € ¹ ; 1,24 € ²) Paclitaxel: 1.153,86 € (1,77 € ¹ ; 165,84 € ²) 119,55 € (1,77 € ¹ ; 15,99 € ²)

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
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	Carboplatin: 333,81 € 1 Durchstechflasche à 600 mg 91,05 € 1 Durchstechflasche à 150 mg 37,10 € 1 Durchstechflasche à 50 mg Vinorelbin: 157,71 € 1 Durchstechflasche à 50 mg 40,03 € 1 Durchstechflasche à 10 mg	Carboplatin: 316,72 € (1,77 € ¹ ; 15,32 € ²) 85,48 € (1,77 € ¹ ; 3,80 € ²) 34,09 € (1,77 € ¹ ; 1,24 € ²) Vinorelbin: 137,37 € (1,77 € ¹ ; 18,57 € ²) 34,58 € (1,77 € ¹ ; 3,68 € ²)
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	74,21 € 1 Durchstechflasche à 1.000 mg	69,44 € (1,77 € ¹ ; 3,00 € ²)
Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	157,71 € 1 Durchstechflasche à 50 mg 40,03 € 1 Durchstechflasche à 10 mg	137,37 € (1,77 € ¹ ; 18,57 € ²) 34,58 € (1,77 € ¹ ; 3,68 € ²)
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	1.396,73 € 1 Durchstechflasche à 160 mg	1.329,20 € (1,77 € ¹ ; 65,76 € ²)
Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	2.533,24 € 1 Durchstechflasche à 500 mg	2.077,31 € (1,77 € ¹ ; 454,16 € ²)
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2014])	3.458,64 € 30 Filmtabletten à 250 mg	3.262,62 € (1,77 € ¹ ; 194,25 € ²)
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	2.887,67 € 30 Filmtabletten à 150 mg	2.663,74 € (1,77 € ¹ ; 222,16 € ²)
¹ Rabatt nach §130 SGB (Sozialgesetzbuch) V ² Rabatt nach §130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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 16.02.2015 (Lauer-Fischer GmbH, 2015). 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 & Deutsche Apothekerverband e. V., 2014). Re- oder Parallelimporte wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

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

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, 2013a])	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	-	-	-
<u>Vom G-BA zur Wahl gestellte zweckmäßige Vergleichstherapien</u>				
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 mL/Tag	Cisplatin: 1	17
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3,0 - 4,4 L/Tag	Cisplatin: 1	17
		Prämedikation: Dexamethason 8 mg/Tag, oral	Pemetrexed: 3	51
		Prämedikation: Folsäure 350 - 1.000 µg/Tag, oral	Pemetrexed: kontinuierlich	365
		Prämedikation: Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m	Pemetrexed: 1	6
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Cisplatin: 1 Pemetrexed: 1	Cisplatin: 17 Pemetrexed: 17
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited,	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal	Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg.,	Cisplatin: 1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	375 mL/Tag		
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3,0 - 4,4 L/Tag	Cisplatin: 1	17
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Cisplatin: 1 Gemcitabin: 2	Cisplatin: 17 Gemcitabin: 34
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 mL/Tag	Cisplatin: 1	17
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3,0 - 4,4 L/Tag	Cisplatin: 1	17
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Cisplatin: 1 Docetaxel: 1	Cisplatin: 17 Docetaxel: 17
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 mL/Tag	Cisplatin: 1	17
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3,0 - 4,4 L/Tag	Cisplatin: 1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
GmbH, 2014))		Prämedikation: Dexamethason 40 mg/Tag, oral	Paclitaxel: 1	17
		Prämedikation: Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	Paclitaxel: 1	17
		Prämedikation: Ranitidin 50 mg/Tag, i.v. ODER Cimetidin 300 mg/Tag, i.v.	Paclitaxel: 1	17
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Cisplatin: 1 Paclitaxel: 1	Cisplatin: 17 Paclitaxel: 17
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Cisplatin [Cisplatin Accord [®] , (Accord Healthcare Limited, 2011); Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014)] + Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 mL/Tag	Cisplatin: 1	17
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3,0 - 4,4 L/Tag	Cisplatin: 1	17
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Cisplatin: 1 Vinorelbin: 2	Cisplatin: 17 Vinorelbin: 34
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-	1	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Vereinbarung)		
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 1,0 L/Tag	Carboplatin: 1	17
		Prämedikation: Dexamethason 8 mg/Tag , oral	Pemetrexed: 3	51
		Prämedikation: Folsäure 350 - 1.000 µg/Tag, oral	Pemetrexed: kontinuierlich	365
		Prämedikation: Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m	Pemetrexed: 1	6
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Carboplatin: 1 Pemetrexed: 1	Carboplatin: 17 Pemetrexed: 17
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 1,0 L/Tag	Carboplatin: 1	17
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Carboplatin: 1 Gemcitabin: 2	Carboplatin: 17 Gemcitabin: 34
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-	1	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Vereinbarung)		
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 1,0 L/Tag	Carboplatin: 1	17
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Carboplatin: 1 Docetaxel: 1	Carboplatin: 17 Docetaxel: 17
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 1,0 L/Tag	Carboplatin: 1	17
		Prämedikation: Dexamethason 40 mg/Tag, oral	Paclitaxel: 1	17
		Prämedikation: Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	Paclitaxel: 1	17
		Prämedikation: Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	Paclitaxel: 1	17
		ODER Cimetidin 300 mg/Tag, i.v.		
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Carboplatin: 1 Paclitaxel: 1	Carboplatin: 17 Paclitaxel: 17
Zuschlag für intravenöse zytostatische	1	4		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Therapie (Onkologie-Vereinbarung)		
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) + Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 1,0 L/Tag	Carboplatin: 1	17
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	Carboplatin: 1 Vinorelbin: 2	Carboplatin: 17 Vinorelbin: 34
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3	39
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	52
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited,	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
2014))	fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	(gemäß Hilfstaxe)		
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Prämedikation: Dexamethason 8 mg/Tag, oral	3	51
		Prämedikation: Folsäure 0,4 mg per os täglich ab 7 Tage vor erster Infusion mit Pemetrexed	Kontinuierlich	365
		Prämedikation: Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i. m.	1	6
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	17
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	1	4
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2014])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	-	-	-
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit	-	-	-

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
	aktivierenden EGFR-Mutationen.			
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf. Lsg.: Infusionslösung; i.m.: intramuskulär; i.v.:intravenös; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor				

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

Die in Tabelle 3-7 dargestellten zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen von Afatinib und den ZVT zusammengestellt (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012; Hexal AG, 2012; Roche Registration Limited, 2013; Accord Healthcare Limited, 2014; AstraZeneca AB, 2014; ratiopharm GmbH, 2014; Vitane Pharma GmbH, 2014).

Begründungen zu einzelnen Leistungspunkten:

Afatinib

Für Afatinib sind keine regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels nötig (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a).

Gefitinib

Für Gefitinib sind keine regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels nötig (AstraZeneca AB, 2014).

Erlotinib

Für Erlotinib sind keine regelhaften zusätzlichen GKV-Leistungen bei Anwendung des Arzneimittels nötig (Roche Registration Limited, 2013).

Intravenöse Chemotherapien

Zubereitung Zytostatika-Infusionslösungen

Folgende Apothekenleistungen fallen für alle intravenösen Chemotherapien (Mono- und Cisplatin-basierte Kombinationstherapien) pro Infusionslösung zusätzlich an:

Für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband & Deutsche 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.

- 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“

Prämedikation

Prämedikation: Pemetrexed

Folgende Prämedikationen fallen unter einer Therapie mit Pemetrexed an (Accord Healthcare Limited, 2011; Eli Lilly Nederland B.V., 2012):

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

Prämedikation: Paclitaxel

Folgende Prämedikationen bestehend aus Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten fallen unter einer Therapie mit Cisplatin+Paclitaxel an, um schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zu vermeiden (Vitane Pharma GmbH, 2014)

- Dexamethason 40 mg/Tag, oral: ca. 12 und 6 Stunden
- Diphenhydramin 50 mg/Tag, intravenös (i.v.) 30 bis 60 Minuten
- Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg pro Tag, i.v. 30 bis 60 Minuten

Prä- & Begleitmedikation: Cisplatin

Folgende Prä- und Begleitmedikationen fallen unter einer Therapie mit Cisplatin zur Hydrierung und zur Diurese an, um schwere Überempfindlichkeitsreaktionen zu vermeiden (Accord Healthcare Limited, 2011):

Über einen Zeitraum von 2 bis 12 Stunden vor und mindestens 6 Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydrierung zu sorgen. Eine Hydrierung ist erforderlich, um während und nach der Behandlung mit Cisplatin eine ausreichende Diurese zu gewährleisten.

Für diesen Zweck wird eine der folgenden Lösungen intravenös infundiert:

Natriumchloridlösung 0,9%; Mischung von Natriumchloridlösung 0,9% und Glucoselösung 5% (1:1).

Hydrierung vor der Behandlung mit Cisplatin:

- Intravenöse Infusion von 100 bis 200 mL/Stunde über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden, wobei insgesamt mindestens ein Liter zu infundieren ist.

Hydrierung nach Ende der Behandlung mit Cisplatin:

- Intravenöse Infusion von weiteren zwei Litern bei einer Geschwindigkeit von 100 bis 200 mL/Stunde über einen Zeitraum von 6 bis 12 Stunden.

Sollte die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 bis 200 mL/Stunde liegen, ist eventuell eine forcierte Diurese erforderlich. Diese kann durch intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10%- Lösung (375 mL Mannitol-Lösung 10%) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt werden.

Die Anwendung von Mannitol oder eines Diuretikums ist außerdem erforderlich, wenn die angewendete Cisplatin-Dosis bei über 60 mg/m^2 KOF liegt.

Begleitmedikation: Carboplatin

Folgende Prämedikationen fallen unter einer Therapie mit Carboplatin an (SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014):

- Injektion von 5%iger Glucoselösung zur Injektion
oder
- 0,9%iger Natriumchloridlösung zur Injektion

auf Konzentrationen bis zu 0,5 mg/mL (500 Mikrogramm/mL) verdünnt.

In der Fachinformation werden keine Angaben zur Menge der genannten Infusionslösungen gegeben. Aus diesem Grund werden, in diesem Abschnitt entsprechend der Empfehlungen

von Engelhardt et al. (2014) für Natriumchlorid 1.000 mL/Tag berücksichtigt (Engelhardt et al., 2014). Da keine Informationen hinsichtlich der Menge an Glukoselösung vorliegen, können keine Kosten berechnet werden.

EGFR-Mutationstestung

Afatinib steht als irreversibler ErbB-Familienblocker zur Therapie von erwachsenen NSCLC-Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen zur Verfügung. Vor Beginn der Behandlung mit Afatinib ist eine Erhebung des EGFR-Mutationsstatus mittels eines validierten und robusten Testverfahrens erforderlich (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013a), ebenso auch für die reversiblen TKI Erlotinib und Gefitinib (Roche Registration Limited, 2013; AstraZeneca AB, 2014), welche für EGFR-TKI-naive Patienten ebenfalls als ZVT vom G-BA empfohlen wurden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2015).

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

- NCCN (Ettinger et al., 2015)
- ASCO (Keedy et al., 2011)
- ESMO (Reck et al., 2014)
- DGHO (Griesinger et al., 2015)
- S3-Leitlinie der DGP und der DKG (Goeckenjan et al., 2010)

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. 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
Cimetidin (CIMETIDIN-CT, AbZ-Pharma GmbH)	300 mg/Tag, i.v.	34 Ampullen	21,49 € 10 Ampullen à 200 mg	18,89 € (1,77 €; 0,83 €)
Dexamethason (DEXA-CT, AbZ-Pharma GmbH)	8 mg/Tag, oral	51 Tabletten	123,07 € 100 Filmtabletten à 8 mg	112,43 € (1,77 €; 8,87 €)
Dexamethason (DEXA-CT, AbZ-Pharma GmbH)	40 mg/Tag, oral	85 Tabletten	123,07 € 100 Filmtabletten à 8 mg	112,43 € (1,77 €; 8,87 €)
Diphenhydramin (Diphenhydramin Hevert, Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG)	50 mg/Tag, i.v.	51 Ampullen	61,92 € 100 Ampullen	57,33 € (1,77 €; 2,82 €)
Folsäure (FOLVERLAN, Verla, Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co. KG)	350 - 1.000 µg/Tag, oral	365 - 912,5 Tabletten	13,90 € 100 Tabletten à 0,4 mg	12,00 € (0,70 €; 1,20 €)
Mannitol (Mannitol, SerumWerk Bernburg AG)	10% Infusionslösung, 375 mL/Tag	17 Flaschen	106,22 € 10 Flaschen à 500 mL	91,10 € (5,31 €; 9,81 €)
Natriumchlorid (Kochsalzlösung, AlleMan Pharma GmbH)	0,9% Infusionslösung 1,0 L/Tag	17 Flaschen	39,88 € 10 Flaschen à 1.000 mL	34,48 € (1,99 €; 3,41 €)
Natriumchlorid (Kochsalzlösung, AlleMan Pharma GmbH)	0,9% Infusionslösung 3,0 - 4,4 L/Tag	51 - 85 Flaschen	39,88 € 10 Flaschen à 1.000 mL 25,92 € 10 Flaschen à 500 mL	34,48 € (1,99 €; 3,41 €) 22,51 € (1,30 €; 2,11 €)
Ranitidin (RANITIC, Hexal AG)	50 mg/Tag, i.v.	17 Ampullen	15,02 € 5 x 5 mL Ampullen	13,06 € (1,77 €; 0,19 €)
Vitamin B12 (Vitamin B12, mibe GmbH Arzneimittel)	1.000 µg/Tag, i.m.	6 Ampullen	46,15 € 100x1 mL Ampullen	39,90 € (2,31 €; 3,94 €)

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 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung pro Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	-	13 - 39	-	81,00 €
Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	-	4	-	Mittelwert: 193,94 € (135,93 €bis 255,65 €)
¹ Rabatt nach §130 SGB (Sozialgesetzbuch) V ² Rabatt nach §130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös				

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 KVen 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 (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29.02.2012) fallen bei der Zubereitung von zytostatikahaltigen parenteralen Therapien Zuschläge für die Herstellung von maximal 81,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung an (GKV-Spitzenverband & Deutsche Apothekerverband e. V., 2014).

Prämedikation

Die Angaben in Tabelle 3-6 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 16.02.2015 (Lauer-Fischer GmbH, 2015).

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, 2013a])	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	-	-	-
<u>Vom G-BA zur Wahl gestellte zweckmäßige Vergleichstherapien</u>				
Cisplatin (Cisplatin Accord®, [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp®, [Hexal AG, 2014]) +Pemetrexed (Alimta®, [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	<u>Cisplatin</u>		
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 mL/Tag	154,87 €	960.813,48 €bis 2.417.056,09 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3 - 4,4 L/Tag	175,85 €- 272,73 €	1.090.973,40 €bis 4.256.497,11 €
		Herstellung einer	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis

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
		zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)		21.490.839,00 €
		<u>Pemetrexed</u>		
		Prämedikation: Dexamethason 8 mg/Tag, oral	57,34 €	355.737,36 €bis 894.905,38 €
		Prämedikation: Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag, oral	43,80 €- 109,50 €	271.735,20 €bis 1.708.966,50 €
		Prämedikation: Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	2,39 €	14.827,56 €bis 37.399,73 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €
		<u>Cisplatin+Pemetrexed</u>		
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	4.812.815,04 €bis 12.107.286,32 €
Cisplatin (Cisplatin Accord®, [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp®, [Hexal AG, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal®, [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	<u>Cisplatin</u>		
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 mL/Tag	154,87 €	960.813,48 €bis 2.417.056,09 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3 - 4,4 L/Tag	175,85 €- 272,73 €	1.090.973,40 €bis 4.256.497,11 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €
		<u>Gemcitabin</u>		
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.754,00 €	17.085.816,00 € bis 42.981.678,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		(gemäß Hilfstaxe)		
		<u>Cisplatin+Gemcitabin</u>		
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	4.812.815,04 €bis 12.107.286,32 €
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	<u>Cisplatin</u>		
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 mL/Tag	154,87 €	960.813,48 €bis 2.417.056,09 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3 - 4,4 L/Tag	175,85 €- 272,73 €	1.090.973,40 €bis 4.256.497,11 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €
		<u>Docetaxel</u>		
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €
		<u>Cisplatin+Docetaxel</u>		
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	4.812.815,04 €bis 12.107.286,32 €
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	<u>Cisplatin</u>		
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 mL/Tag	154,87 €	960.813,48 €bis 2.417.056,09 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3 - 4,4 L/Tag	175,85 €- 272,73 €	1.090.973,40 €bis 4.256.497,11 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)		
		<u>Paclitaxel</u>		
		Prämedikation: Dexamethason 40 mg/Tag, oral	95,57 €	592.916,28 €bis 1.491.560,9985 €
		Prämedikation: Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	29,24 €	181.404,96 €bis 456.348,68 €
		Prämedikation: Ranitidin 50 mg/Tag, i.v. oder Cimetidin 300 mg/Tag, i.v.	44,40 € 64,23 €	275.457,60 €bis 692.950,80 € oder 398.482,92 €bis 1.002.437,61 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €
		<u>Cisplatin+Paclitaxel</u>		
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	4.812.815,04 €bis 12.107.286,32 €
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	<u>Cisplatin</u>		
		Forcierte Diurese: Mannitol 10% Inf.-Lsg., 375 mL/Tag	154,87 €	960.813,48 €bis 2.417.056,09 €
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 3 - 4,4 L/Tag	175,85 €- 272,73 €	1.090.973,40 €bis 4.256.497,11 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €
		<u>Vinorelbin</u>		
		Herstellung einer	2.754,00 €	17.085.816,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)		bis 42.981.678,00 €
		<u>Cisplatin+Vinorelbin</u>		
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	4.812.815,04 €bis 12.107.286,32 €
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Carboplatin:		
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 1 L/Tag	58,62 €	363.678,48 €bis 914.882,34 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €
		<u>Pemetrexed</u>		
		Prämedikation: Dexamethason 8 mg/Tag, oral	57,34 €	355.737,36 €bis 894.905,38 €
		Prämedikation: Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag, oral	43,80 €- 109,50 €	271.735,20 €bis 1.708.966,50 €
		Prämedikation: Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	2,39 €	14.827,56 €bis 37.399,73 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €
		<u>Carboplatin+Pemetrexed</u>		
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	4.812.815,04 €bis 12.107.286,32 €
Carboplatin	EGFR-TKI-naive	<u>Carboplatin</u>		

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	
(Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	(nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 1 L/Tag	58,62 €	363.678,48 €bis 914.882,34 €	
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €	
		<u>Gemcitabin</u>			
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.754,00 €	17.085.816,00 € bis 42.981.678,00 €	
		<u>Carboplatin+Gemcitabin</u>			
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	4.812.815,04 €bis 12.107.286,32 €	
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	<u>Carboplatin</u>			
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 1 L/Tag	58,62 €	363.678,48 €bis 914.882,34 €	
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €	
		<u>Docetaxel</u>			
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €	
		<u>Carboplatin + Docetaxel</u>			
Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	4.812.815,04 €bis 12.107.286,32 €			

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
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	<u>Carboplatin</u>		
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 1 L/Tag	58,62 €	363.678,48 €bis 914.882,34 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €
		<u>Paclitaxel</u>		
		Prämedikation: Dexamethason 40 mg/Tag, oral	95,57 €	592.916,28 €bis 1.491.560,9985 €
		Prämedikation: Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	29,24 €	181.404,96 €bis 456.348,68 €
		Prämedikation: Ranitidin 50 mg/Tag, i.v. oder Cimetidin 300 mg/Tag, i.v.	44,40 € 64,23 €	275.457,60 €bis 692.950,80 € oder 398.482,92 €bis 1.002.437,61 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €
		<u>Carboplatin+Paclitaxel</u>		
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	4.812.815,04 €bis 12.107.286,32 €
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] ,	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit	<u>Carboplatin</u>		
		Hydrierung: Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg., 1 L/Tag	58,62 €	363.678,48 €bis 914.882,34 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen	1.377,00 €	8.542.908,00 €bis 21.490.839,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
[Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	aktivierenden EGFR-Mutationen.	Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)			
		<u>Vinorelbin</u>			
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	2.754,00 €	17.085.816,00 € bis 42.981.678,00 €	
		<u>Carboplatin+Vinorelbin</u>			
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	4.812.815,04 € bis 12.107.286,32 €	
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	3.159,00 €	4.173.039,00 € bis 10.500.516,00 €	
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	1.024.778,96 € bis 2.578.626,24 €	
Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	4.212,00 €	5.564.052,00 € bis 14.000.688,00 €	
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	1.024.778,96 € bis 2.578.626,24 €	
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	461.295,00 € bis 1.160.811,00 €	
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	259.879,60 € bis 653.965,68 €	

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
Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	Prämedikation: Dexamethason 8 mg/Tag, oral	57,34 €	19.208,90 €bis 48.337,62 €
		Prämedikation: Folsäure 350 – 1.000 µg/Tag, oral	43,80 €- 109,50 €	14.673,00 €bis 92.308,50 €
		Prämedikation: Vitamin B12 1.000 µg/Tag, i.m.	2,39 €	800,65 €bis 2.014,77 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1.377,00 €	461.295,00 €bis 1.160.811,00 €
		Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapie (Onkologie-Vereinbarung)	775,76 €	259.879,60 €bis 653.965,68 €
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2014])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	-	-	-
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	-	-	-
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf. Lsg.: Infusionslösung; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor				

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, 2013a])	EGFR-TKI-naive erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	34.402,68 €	Gesamtpopulation: 224.959.124,48 € bis 565.924.085,94 € ECOG-PS 0-1 (Erstlinie): 167.988.286,40 € bis 422.568.118,40 € ECOG-PS 2 (Erstlinie): 45.445.940,28 € bis 114.354.508,30 € Mit Chemotherapie- Vorbehandlung : 11.524.897,80 € bis 29.001.459,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Vom G-BA zur Wahl gestellte zweckmäßige Vergleichstherapien			
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	76.503,52 € bis 76.666,10 €	474.627.838,10 € bis 1.196.527.823,00 €
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	13.643,13 €bis 14.256,30 €	84.641.978,52 € bis 222.498.074,10 €
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	28.367,85 €bis 28.464,73 €	175.994.141,40 € bis 444.248.572,90 €
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	30.137,27 €bis 30.234,15 € (mit Ranitidin) oder 30.157,09 €bis 30.253,97 € (mit Cimetidin)	186.971.188,80 € bis 471.864.379,10 € (mit Ranitidin) oder 187.094.586,40 € bis 472.172.617,30 € (mit Cimetidin)
Cisplatin (Cisplatin Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2011]; Cisplatin Neocorp [®] , [Hexal AG, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	11.819,03 €bis 13.607,92 €	73.325.262,12 € bis 212.378.807,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	83.190,54 €bis 83.256,24 €	516.114.110,20 € bis 1.299.380.138,00 €
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	20.330,15 €	126.128.250,60 € bis 317.292.651,10 €
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	35.054,87 €	217.480.413,50 € bis 547.101.356,10 €
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Paclitaxel (Paclitaxel Vitane [®] , [Vitane Pharma GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	36.308,00 € (mit Ranitidin) oder 36.327,82 € (mit Cimetidin)	225.254.832,00 € bis 566.658.956,00 € (mit Ranitidin) oder 225.377.795,30 € bis 566.968.286,70 € (mit Cimetidin)
Carboplatin (Carboplatin SUN [®] , [SUN Pharmaceuticals Germany GmbH, 2014]) +Vinorelbin (Vinorelbin ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 0-2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	18.506,05 €bis 19.681,77 €	114.811.534,20 € bis 307.173.384,40 €
Gemcitabin (Gemcitabin Hexal [®] , [Hexal AG, 2012])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	9.351,08 €	12.352.776,68 € bis 31.082.989,92 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Vinorelbine (Vinorelbine ratiopharm [®] , [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b; ratiopharm GmbH, 2014])	EGFR-TKI-naive (nicht vorbehandelte) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC (ECOG-PS 2) mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	12.131,00 € bis 13.929,16 €	16.025.051,00 € bis 46.300.527,84 €
Docetaxel (Docetaxel Accord [®] , [Accord Healthcare Limited, 2014])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	24.749,16 €	8.290.968,60 € bis 20.863.541,88 €
Pemetrexed (Alimta [®] , [Eli Lilly Nederland B.V., 2012])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	72.884,83 € bis 72.950,53 €	24.416.419,16 € bis 61.497.299,57 €
Gefitinib (Iressa [®] , [AstraZeneca AB, 2014])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	39.695,21 €	259.566.978,20 € bis 652.986.204,50 €
Erlotinib (Tarceva [®] , [Roche Registration Limited, 2013])	EGFR-TKI-naive (mit Chemotherapie-Vorbehandlung) erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen.	32.408,84 €	211.921.404,80 € bis 533.125.418,00 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PS: Performance Status (Allgemeinzustand); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</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 mit 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 2.639,11 € in Rechnung gestellt, so dass sich als Jahrestherapiekosten für die Afatinib-Behandlung $(2.639,11 \text{ €} \times 28) \times 365 = 34.402,68 \text{ €}$ ergeben.

Cisplatin+Pemetrexed

Pemetrexed liegt als größte Packungseinheit in 500 mg-Durchstechflaschen, Cisplatin in 100 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Pemetrexed 4,15 € pro mg und für Cisplatin 0,71 € pro mg bei einer 100 mg-Durchstechflasche bzw. 0,82 € pro mg bei einer 50 mg-Durchstechflasche an.

Zur Herstellung einer Infusion werden 1.000,00 mg Pemetrexed und 150,00 mg Cisplatin benötigt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Infusion von $(1.000,00 \text{ mg} \times 4,15 \text{ €/mg}) + (100,00 \text{ mg} \times 0,71 \text{ €/mg}) + (50,00 \text{ mg} \times 0,82 \text{ €/mg}) = 4.267,03 \text{ €}$. Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Pemetrexed und Cisplatin von $17 \times 4.267,03 \text{ €} = 72.539,51 \text{ €}$.

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Cisplatin 1.707,72 €- 1.804,60 € und für Pemetrexed 1.480,53 €- 1.546,23 € pro Jahr zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich bei einer Cisplatin+Pemetrexed-Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von Minimum 72.539,51 € + 1.707,72 € + 1.480,53 € + 775,76 € = 76.503,52 € bis Maximum 72.539,51 € + 1.804,60 € + 1.546,23 € + 775,76 € = 76.666,10 €.

Cisplatin+Gemcitabin

Für Gemcitabin werden 2 x 1.000 mg-Durchstechflaschen und 2 x 200 mg-Durchstechflaschen an zwei Tagen je Zyklus benötigt. Bei Cisplatin sind es je nach Dosis 1 x 50 mg plus 1 x 100 mg-Durchstechflaschen oder 2 x 100 mg-Durchstechflaschen. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Gemcitabin 0,07 € pro mg bei einer 1.000 mg-

Durchstechflasche und 0,13 € pro mg bei einer 200 mg-Durchstechflasche berechnet. Für Cisplatin fallen 0,71 € pro mg bei einer 100 mg-Durchstechflasche bzw. 0,82 € pro mg bei einer 50 mg-Durchstechflasche an.

Zur Herstellung einer Infusion werden 2.400,00 mg Gemcitabin und 150,00 bis 200,00 mg Cisplatin benötigt. Da Gemcitabin an zwei Tagen je Zyklus verabreicht wird, werden insgesamt 4.800 mg Gemcitabin eingesetzt.

Hieraus ergeben sich Kosten pro Zyklus von $2 \times [(2.000,00 \text{ mg} \times 0,07 \text{ €/mg}) + (400,00 \text{ mg} \times 0,13 \text{ €/mg})] = 382,04 \text{ €}$ für Gemcitabin und $(100,00 \text{ mg} \times 0,71 \text{ €/mg}) + (50,00 \text{ mg} \times 0,82 \text{ €/mg}) = 112,41 \text{ €}$ bis $(200,00 \times 0,71 \text{ €/mg}) = 142,78 \text{ €}$ für Cisplatin. Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Jahreskosten für Cisplatin+Gemcitabin von $17 \times (494,45 \text{ € bis } 524,82 \text{ €}) = 8.405,65 \text{ € bis } 8.921,94 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Cisplatin 1.707,72 €- 1.804,60 € und für Gemcitabin 2.754,00 € pro Jahr zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr für Cisplatin+Gemcitabin von Minimum $8.405,65 \text{ €} + 1.707,72 \text{ €} + 2.754,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 13.643,13 \text{ €}$ bis Maximum $8.921,94 \text{ €} + 1.804,60 \text{ €} + 2.754,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 14.256,30 \text{ €}$

Cisplatin+Docetaxel

Docetaxel liegt als größte Packungseinheit in 160 mg-Durchstechflaschen, Cisplatin in 50 mg und 100 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Docetaxel 8,31 € pro mg und für Cisplatin 0,71 € pro mg bei einer 100 mg-Durchstechflasche bzw. 0,82 € pro mg bei einer 50 mg-Durchstechflasche berechnet.

Zur Herstellung einer Infusion werden 160,00 mg Docetaxel und 150,00 mg Cisplatin verbraucht. Hieraus ergeben sich Kosten pro Infusion von $(160,00 \text{ mg} \times 8,31 \text{ €/mg}) + (100,00 \text{ mg} \times 0,71 \text{ €/mg}) + (50,00 \text{ mg} \times 0,82 \text{ €/mg}) = 1.441,61 \text{ €}$ Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Cisplatin + Docetaxel von $17 \times 1.441,61 \text{ €} = 24.507,37 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Cisplatin 1.707,72 €- 1.804,60 € und für Docetaxel 1.377,00 € pro Jahr zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich bei einer Cisplatin+Docetaxel-Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von Minimum $24.507,37 \text{ €} + 1.707,72 \text{ €} + 1.377,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 28.367,85 \text{ €}$ bis Maximum $24.507,37 \text{ €} + 1.804,60 \text{ €} + 1.377,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 28.464,73 \text{ €}$

Cisplatin+Paclitaxel

Für Paclitaxel werden 300 mg-Durchstechflaschen und 2 x 30 mg-Durchstechflaschen benötigt. Bei Cisplatin sind es 2 x 100 mg-Durchstechflaschen. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Paclitaxel 3,85 €/pro mg bei einer 300 mg-Durchstechflasche und 3,99 €/pro mg bei einer 30 mg-Durchstechflasche berechnet. Für Cisplatin fallen 0,71 €/pro mg bei einer 100 mg-Durchstechflasche an.

Zur Herstellung einer Infusion werden 360,00 mg Paclitaxel und 200,00 mg Cisplatin benötigt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Zyklus von $[(300,00 \text{ mg} \times 3,85 \text{ €/mg}) + (60,00 \text{ mg} \times 3,99 \text{ €/mg})] = 1.392,96 \text{ €}$ für Paclitaxel und $200,00 \times 0,73 \text{ €/mg} = 142,78 \text{ €}$ für Cisplatin. Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Jahreskosten für Cisplatin+Paclitaxel von $17 \times 1.535,74 \text{ €} = 26.107,58 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Cisplatin 1.707,72 €- 1.804,60 € und für Paclitaxel 1.546,21 € pro Jahr unter Berücksichtigung von Ranitidin 50 mg/Tag bzw. 1.566,03 € unter Berücksichtigung von Cimetidin 300 mg/Tag, jeweils zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr für Cisplatin+Paclitaxel von Minimum $26.107,58 \text{ €} + 1.707,72 \text{ €} + 1.546,21 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 30.137,27 \text{ €}$ bis Maximum $26.107,58 \text{ €} + 1.804,60 \text{ €} + 1.546,21 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 30.234,15 \text{ €}$ bei einer Behandlung mit 50 mg/Tag Ranitidin. Basierend auf einer Therapie mit 300 mg/Tag Cimetidin errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr für Cisplatin+Paclitaxel von Minimum $26.107,58 \text{ €} + 1.707,72 \text{ €} + 1.566,03 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 30.157,09 \text{ €}$ bis Maximum $26.107,58 \text{ €} + 1.804,60 \text{ €} + 1.566,03 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 30.253,97 \text{ €}$

Cisplatin+Vinorelbin

Vinorelbin liegt als größte Packungseinheit in 10 mg- und 50 mg-Durchstechflaschen, Cisplatin in 50 mg- und 100 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Vinorelbin 2,75 €/pro mg für eine 50 mg-Durchstechflasche sowie 3,46 €/pro mg für eine 10 mg-Durchstechflasche und für Cisplatin 0,71 €/pro mg bei einer 100 mg-Durchstechflasche bzw. 0,82 €/pro mg bei einer 50 mg-Durchstechflasche berechnet.

Zur Herstellung einer Infusion werden 50,00 bis 60,00 mg Vinorelbin und 150,00 bis 200,00 mg Cisplatin eingesetzt.

Da Vinorelbin an zwei Tagen je Zyklus verabreicht wird, werden insgesamt 100,00 bis 120,00 mg Vinorelbin eingesetzt.

Es ergeben sich Mindestkosten pro Zyklus von $(2 \times [50,00 \text{ mg} \times 2,75 \text{ €/mg}]) + (100,00 \text{ mg} \times 0,71 \text{ €/mg}) + (50,00 \text{ mg} \times 0,82 \text{ €/mg}) = 387,15 \text{ €}$ Die Maximalkosten betragen $(2 \times [50,00 \text{ mg} \times 2,75 \text{ €/mg}] + [10,00 \text{ mg} \times 3,46 \text{ €/mg}]) + (200,00 \text{ mg} \times 0,71 \text{ €/mg}) = 486,68 \text{ €}$ Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Cisplatin+Vinorelbin von $17 \times (387,15 \text{ € bis } 486,68 \text{ €}) = 6.581,55 \text{ € bis } 8.273,56 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Cisplatin 1.707,72 €- 1.804,60 € und für Vinorelbin 2.754,00 € pro Jahr zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich bei einer Cisplatin+Vinorelbin-Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von Minimum 6.581,55 €+ 1.707,72 €+ 2.754,00 €+ 775,76 € = 11.819,03 € bis Maximum 8.273,56 €+ 1.804,60 €+ 2.754,00 €+ 775,76 € = 13.607,92 €

Carboplatin+Pemetrexed

Pemetrexed liegt als größte Packungseinheit in 500 mg-Durchstechflaschen, Carboplatin liegt in 600 mg-, 150 mg- und 50 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Pemetrexed 4,15 € pro mg und für Carboplatin 0,53 € pro mg bei einer 500 mg-Durchstechflasche bzw. 0,57 € pro mg bei einer 150 mg-Durchstechflasche oder 0,68 € pro mg bei einer 50 mg Durchstechflasche an.

Zur Herstellung einer Infusion werden 1.000,00 mg Pemetrexed und 950,00 mg Carboplatin benötigt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Infusion von $(1.000,00 \times 4,15 \text{ €/mg}) + (600,00 \text{ mg} \times 0,53 \text{ €/mg}) + (2 \times 150,00 \text{ mg} \times 0,57 \text{ €/mg}) + (50,00 \text{ mg} \times 0,68 \text{ €/mg}) = 4.676,39 \text{ €}$ Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Pemetrexed und Carboplatin von $17 \times 4.676,39 \text{ €} = 79.498,63 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Carboplatin 1.435,62 € und für Pemetrexed 1.480,53 €- 1.546,23 € pro Jahr zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich bei einer Carboplatin+Pemetrexed-Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von Minimum 79.498,63 €+ 1.435,62 €+ 1.480,53 €+ 775,76 € = 83.190,54 € bis Maximum 79.498,63 €+ 1.435,62 €+ 1.546,23 €+ 775,76 € = 83.256,24 €

Carboplatin+Gemcitabin

Für Gemcitabin werden 2 x 1.000 mg-Durchstechflaschen und 2 x 200 mg-Durchstechflaschen an zwei Tagen je Zyklus benötigt. Bei Carboplatin sind es 1 x 50 mg + 2 x 150 mg + 1 x 600 mg-Durchstechflaschen an einem Tag je Zyklus. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Gemcitabin 0,07 € pro mg bei einer 1.000 mg-Durchstechflasche und 0,13 € pro mg bei einer 200 mg-Durchstechflasche berechnet. Für Carboplatin fallen 0,53 € pro mg bei einer 600 mg-Durchstechflasche bzw. 0,57 € pro mg bei einer 150 mg-Durchstechflasche oder 0,68 € pro mg bei einer 50 mg-Durchstechflasche an.

Zur Herstellung einer Infusion werden 2.400,00 mg Gemcitabin und 950,00 mg Carboplatin benötigt. Da Gemcitabin an zwei Tagen je Zyklus verabreicht wird, werden insgesamt 4.800 mg Gemcitabin eingesetzt.

Hieraus ergeben sich Kosten pro Zyklus von $2 \times [(2.000,00 \text{ mg} \times 0,07 \text{ €/mg}) + (400,00 \text{ mg} \times 0,13 \text{ €/mg})] = 382,04 \text{ €}$ für Gemcitabin und $(600,00 \text{ mg} \times 0,53 \text{ €/mg}) + (2 \times 150,00 \text{ mg} \times 0,57 \text{ €/mg}) + (50,00 \text{ mg} \times 0,68 \text{ €}) = 521,77 \text{ €}$ für Carboplatin. Bei insgesamt

17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Jahreskosten für Carboplatin+Gemcitabin von $17 \times (382,04 \text{ €} + 521,77 \text{ €}) = 15.364,77 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Carboplatin 1.435,62 € und für Gemcitabin 2.754,00 € pro Jahr zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr für Carboplatin+Gemcitabin von $15.364,77 \text{ €} + 1.435,62 \text{ €} + 2.754,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 20.330,15 \text{ €}$

Carboplatin+Docetaxel

Docetaxel liegt als größte Packungseinheit in 160 mg-Durchstechflaschen, Carboplatin liegt in 600 mg-, 150 mg- und 50 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Docetaxel 8,31 € pro mg und für Carboplatin 0,53 € pro mg bei einer 600 mg-Durchstechflasche bzw. 0,57 € pro mg bei einer 150 mg-Durchstechflasche oder 0,68 € pro 50 mg-Durchstechflasche berechnet.

Zur Herstellung einer Infusion werden 160,00 mg Docetaxel und 950,00 mg Carboplatin verbraucht. Hieraus ergeben sich Kosten pro Infusion von $(160,00 \text{ mg} \times 8,31 \text{ €/mg}) + (600,00 \text{ mg} \times 0,53 \text{ €/mg}) + (2 \times 150,00 \text{ mg} \times 0,57 \text{ €/mg}) + (50,00 \text{ mg} \times 0,68 \text{ €}) = 1.879,48 \text{ €}$ Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Carboplatin+Docetaxel von $17 \times 1.850,97 \text{ €} = 31.466,49 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Carboplatin 1.435,62 € und für Docetaxel 1.377,00 € pro Jahr zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich bei einer Carboplatin+Docetaxel-Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von $31.466,49 \text{ €} + 1.435,62 \text{ €} + 1.377,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 35.054,87 \text{ €}$

Carboplatin+Paclitaxel

Für Paclitaxel werden 300 mg-Durchstechflaschen und 2 x 30 mg-Durchstechflaschen benötigt. Bei Carboplatin sind es 600 mg-, 2 x 150 mg- und 50 mg-Durchstechflaschen. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Paclitaxel 3,85 € pro mg bei einer 300 mg-Durchstechflasche und 3,99 € pro mg bei einer 30 mg-Durchstechflasche berechnet. Für Carboplatin fallen 0,53 € pro mg bei einer 600 mg-, 0,57 € pro mg bei einer 150 mg- und 0,68 € pro mg bei einer 50 mg-Durchstechflasche an.

Zur Herstellung einer Infusion werden 360,00 mg Paclitaxel und 950,00 mg Carboplatin benötigt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Zyklus von $(300,00 \text{ mg} \times 3,85 \text{ €/mg}) + (60,00 \text{ mg} \times 3,99 \text{ €/mg}) = 1.392,96 \text{ €}$ für Paclitaxel und $(600,00 \text{ mg} \times 0,53 \text{ €/mg}) + (2 \times 150,00 \text{ mg} \times 0,57 \text{ €/mg}) + (50,00 \text{ mg} \times 0,68 \text{ €/mg}) = 521,77 \text{ €}$ für Carboplatin. Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Jahreskosten für Carboplatin+Paclitaxel von $17 \times 1.914,73 \text{ €} = 32.550,41 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Carboplatin 1.435,62 € und für Paclitaxel 1.546,21 € pro Jahr unter Berücksichtigung von Ranitidin 50 mg/Tag bzw. 1.566,03 € unter Berücksichtigung von Cimetidin 300 mg/Tag, jeweils zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr für Carboplatin+Paclitaxel von 32.550,41 € + 1.435,62 € + 1.546,21 € + 775,76 € = 36.308,00 € bei einer Behandlung mit 50 mg/Tag Ranitidin. Basieren auf einer Therapie mit 300 mg/Tag Cimetidin errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr für Carboplatin+Paclitaxel 32.550,41 € + 1.435,62 € + 1.566,03 € + 775,76 € = 36.327,82 €

Carboplatin+Vinorelbin

Vinorelbin liegt in 10 mg- und 50 mg-Durchstechflaschen, Carboplatin in 50 mg-, 100 mg- und 600 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Vinorelbin 2,75 € pro mg für eine 50 mg-Durchstechflasche sowie 3,46 € pro mg für eine 10 mg-Durchstechflasche und für Carboplatin 0,53 € pro mg bei einer 600 mg-Durchstechflasche bzw. 0,57 € pro mg bei einer 150 mg-Durchstechflasche oder 0,68 € pro mg bei einer 50 mg-Durchstechflasche berechnet.

Zur Herstellung einer Infusion werden 50,00 bis 60,00 mg Vinorelbin und 950,00 mg Carboplatin eingesetzt.

Da Vinorelbin an zwei Tagen je Zyklus verabreicht wird, werden insgesamt 100,00 bis 120,00 mg Vinorelbin eingesetzt.

Es ergeben sich Mindestkosten pro Zyklus von $(2 \times [50,00 \text{ mg} \times 2,75 \text{ €/mg}]) + (600,00 \text{ mg} \times 0,53 \text{ €/mg}) + (2 \times 150,00 \text{ mg} \times 0,57 \text{ €/mg}) + (50,00 \text{ mg} \times 0,68 \text{ €/mg}) = 796,51 \text{ €}$ Die Maximalkosten betragen $(2 \times [50,00 \text{ mg} \times 2,75 \text{ €/mg}] + \{10,00 \text{ mg} \times 3,46 \text{ €/mg}\}) + (600,00 \text{ mg} \times 0,53 \text{ €/mg}) + (2 \times 150 \text{ mg} \times 0,57 \text{ €/mg}) + (50 \text{ mg} \times 0,68 \text{ €/mg}) = 865,67 \text{ €}$ Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Carboplatin+Vinorelbin von $17 \times (796,51 \text{ € bis } 865,67 \text{ €}) = 13.540,67 \text{ € bis } 14.716,39 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Carboplatin 1.435,62 € und für Vinorelbin 2.754,00 € pro Jahr zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich bei einer Cisplatin+Vinorelbin-Kombinationstherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von Minimum $13.540,67 \text{ €} + 1.435,62 \text{ €} + 2.754,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 18.506,05 \text{ €}$ bis Maximum $14.716,39 \text{ €} + 1.435,62 \text{ €} + 2.754,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 19.681,77 \text{ €}$

Gemcitabin

Gemcitabin liegt als größte Packungseinheit in 1.000 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Gemcitabin 0,07 € pro mg berechnet.

Zur Herstellung einer Infusion werden 2.000,00 mg Gemcitabin benötigt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Infusion von $2.000,00 \times 0,07 \text{ €/mg} = 138,88 \text{ €}$ Bei insgesamt 13 Zyklen mit jeweils 3 Gaben pro Jahr errechnen sich daraus Jahreskosten für Gemcitabin von $39 \times 138,88 \text{ €} = 5.416,32 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen pro Jahr 3.159,00 € zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich GKV-Gesamtkosten pro Jahr bei einer Gemcitabin-Monotherapie von $5.416,32 \text{ €} + 3.159,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 9.351,08 \text{ €}$

Vinorelbin

Vinorelbin liegt als größte Packungseinheit in 10 mg- und 50 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte werden für Vinorelbin 2,75 € pro mg für eine 50 mg-Durchstechflasche sowie 3,46 € pro mg für eine 10 mg-Durchstechflasche berechnet.

Zur Herstellung einer Infusion werden 50,00 bis 60,00 mg Vinorelbin eingesetzt.

Da Vinorelbin an einem Tag pro Woche verabreicht wird, werden insgesamt 50,00 bis 60,00 mg Vinorelbin eingesetzt.

Es ergeben sich Mindestkosten pro Zyklus von $1 \times (50,00 \text{ mg} \times 2,75 \text{ €/mg}) = 137,37 \text{ €}$ Die Maximalkosten betragen $1 \times ([50,00 \text{ mg} \times 2,75 \text{ €/mg}] + [10,00 \text{ mg} \times 3,46 \text{ €/mg}]) = 171,95 \text{ €}$ Bei insgesamt 52 Wochen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Vinorelbin von $52 \times (137,37 \text{ € bis } 171,95 \text{ €}) = 7.143,24 \text{ € bis } 8.941,40 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Vinorelbin 4.212,00 € pro Jahr zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich bei einer Vinorelbin-Monotherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von Minimum $7.143,24 \text{ €} + 4.212,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 12.131,00 \text{ €}$ bis Maximum $8.941,40 \text{ €} + 4.212,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 13.929,16 \text{ €}$

Docetaxel

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

Zur Herstellung einer Infusion werden 160,00 mg Docetaxel verbraucht. Hieraus ergeben sich Kosten pro Infusion von $160,00 \text{ mg} \times 8,31 \text{ €/mg} = 1.329,20 \text{ €}$ Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Docetaxel von $17 \times 1.329,20 \text{ €} = 22.596,40 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Docetaxel 1.377,00 € pro Jahr zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich bei einer Docetaxel-Monotherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von $22.596,40 \text{ €} + 1.377,00 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 24.749,16 \text{ €}$ an.

Pemetrexed

Pemetrexed liegt als größte Packungseinheit in 500 mg-Durchstechflaschen vor. Nach Abzug gesetzlicher Rabatte fallen für Pemetrexed 4,15 €/mg an.

Zur Herstellung einer Infusion werden 1.000,00 mg Pemetrexed benötigt. Hieraus ergeben sich Kosten pro Infusion von $1.000,00 \times 4,15 \text{ €/mg} = 4.154,62 \text{ €}$ an. Bei insgesamt 17 Zyklen pro Jahr errechnen sich daraus Kosten für Pemetrexed von $17 \times 4.154,62 \text{ €} = 70.628,54 \text{ €}$

Als zusätzliche Kosten für ergänzende Leistungen gemäß Fachinformation fallen für Pemetrexed 1.480,53 €- 1.546,23 € pro Jahr zuzüglich 775,76 € Zuschlag für intravenöse zytostatische Therapien laut Onkologie-Vereinbarung an. Daraus errechnen sich bei einer Pemetrexed-Monotherapie GKV-Gesamtkosten pro Jahr von Minimum $70.628,54 \text{ €} + 1.480,53 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 72.884,83 \text{ €}$ bis Maximum $70.628,54 \text{ €} + 1.546,23 \text{ €} + 775,76 \text{ €} = 72.950,53 \text{ €}$ an.

Gefitinib

Gefitinib 250 mg wird in einer Packungsgröße von 30 Tabletten vertrieben. Bei einer kontinuierlichen, täglichen Gabe werden somit pro Jahr $365/30=13$ Packungen verbraucht. Pro Packung mit 30 Tabletten werden der GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 3.262,62 € in Rechnung gestellt, so dass sich als Jahrestherapiekosten für die Gefitinib-Behandlung $(3.262,62 \text{ €}/30) \times 365 = 39.695,21 \text{ €}$ ergeben.

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 2.663,74 € in Rechnung gestellt, so dass sich als Jahrestherapiekosten für die Erlotinib-Behandlung $(2.663,74 \text{ €}/30) \times 365 = 32.408,84 \text{ €}$ ergeben.

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

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

Gegenanzeigen

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

Therapieabbrüche in den Patientengruppen

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

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

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

Patientenpräferenzen

Bridges et al. ermittelten anhand einer Conjoint-Analyse die Behandlungspräferenzen von NSCLC-Patienten (n=89) in Großbritannien Bridges et al. (2012). Hierbei wurde als bedeutendstes Behandlungsrisiko Fatigue gefolgt von Diarrhö gesehen. 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 3-2) (Mühlbacher und Bethge, 2014).



Abbildung 3-2: 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 den zulassungsrelevanten Studien zu Afatinib konnte sowohl ein statistisch signifikantes besseres PFS sowie eine bessere Symptomkontrolle im Vergleich zu cisplatinhaltigen Chemotherapien gezeigt werden (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und 4.3.1.3.1.4) (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c).

Versorgungsbereich

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 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. Bei Cisplatin+Vinorelbin wurde zusätzlich noch der Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Afatinib nach § 35a SGB V herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b). Für Carboplatin basieren die Dosierungsangaben auf dem G-BA Beschluss zum Off-Label Use von Arzneimitteln (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014a).

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 Dosierungsangaben stammen aus der Fachinformation des zu bewerteten Arzneimittels und der ZVT. Bei Cisplatin+Vinorelbin wurde in den Fachinformationen keine Angabe zur Dosierung von Cisplatin gemacht. BI übernimmt die Angaben aus dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Afatinib (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014b).

Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.3

Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise wurden per Online-Abruf über die Lauer-Taxe online am 16.02.2015 anhand der Suchkriterien in Tabelle 3-CC ermittelt. Die Ergebnisse der Recherche werden mit diesem Modul eingereicht (Lauer-Fischer GmbH, 2015).

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

Produkt/Wirkstoff	Suchkriterium
Afatinib	Afatinib
Cisplatin	Cisplatin
Carboplatin	Carboplatin
Docetaxel	Docetaxel
Erlotinib	Erlotinib
Gefitinib	Gefitinib
Gemcitabin	Gemcitabin
Paclitaxel	Paclitaxel
Pemetrexed	Pemetrexed
Vinorelbin	Vinorelbin

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 & Deutsche 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 ZVT (verfügbar unter www.fachinfo.de). Die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger, parenteraler Zubereitungen stammen aus der Hilfstaxe (GKV-Spitzenverband & Deutsche Apothekerverband e. V., 2014), während die Arzneimittelkosten für die zusätzlichen GKV-Leistungen auf den Apothekenabgabepreisen basieren, die mittels Online-Abruf über die Lauer-Taxe anhand der in Tabelle 3-DD aufgeführten Suchkriterien am 16.02.2015 erfolgte. Die Ergebnisse der Recherche werden mit diesem Modul eingereicht (Lauer-Fischer GmbH, 2015).

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

Produkt/Wirkstoff	Suchkriterium
Cimetidin	Cimetidin
Dexamethason	Dexamethason
Diphenhydramin	Diphenhydramin
Folsäure	Folsäure
Mannitol	Mannitol
Natriumchloridlösung	Natriumchlorid
Ranitidin	Ranitidin
Vitamin B12	Cyanocobalamin

Die Pauschalen der regionalen Onkologie-Vereinbarungen wurden mittels Internetrecherche identifiziert. In Tabelle 3-EE werden die unterschiedlichen Pauschalhöhen für eine i.v. Therapie (GOP 86516) je KV dargestellt. Festbeträge wurden der offiziellen Liste der Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V des GKV-Spitzenverbands mit Stand vom 01.09.2014 entnommen (GKV-Spitzenverband, 2014).

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

KV-Gebiet	Onkologie-Vereinbarung <i>i.v. Therapie (GOP 86516)</i>	Stand	Referenz
Schleswig-Holstein	224,45 €	2011	(Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein, 2011)
Hamburg	255,65 €	2012	(Kassenärztliche Vereinigung Hamburg, 2012)
Niedersachsen	135,93 €	2013	(Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, 2014)
Bremen	185,27 €	2012	(Kassenärztliche Vereinigung Bremen, 2014)
Westfalen-Lippe	168,62 €	2014	(Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 2015)
Nordrhein	255,65 €	2014	(Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, 2014)
Saarland	255,65 €	2014	(Kassenärztliche Vereinigung Saarland, 2014)
Rheinland-Pfalz	255,65 €	2011	(Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz, 2011)
Hessen	167,52 €	2014	(Kassenärztliche Vereinigung Hessen, 2014)
Baden-Württemberg	145,04 €	2012	(Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg, 2015)
Bayern	141,27 €	2010	(Kassenärztliche Vereinigung Bayerns, 2009)
Thüringen	160,00 €	2009	(Kassenärztliche Vereinigung Thüringen, 2009)
Sachsen	160,00 €	2008	(Kassenärztliche Vereinigung Sachsen, 2008)
Sachsen-Anhalt	175,22 €	Q3 2013	(Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt, 2013)
Brandenburg	150,46 €	Q1 2010	(Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg, 2015)
Berlin	205,00 €	Q1 2010	(Kassenärztliche Vereinigung Berlin, 2009)
Mecklenburg-Vorpommern	255,65 €	01.03.2010	(Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern, 2010)
GOP: Gebührenordnungsposition; i.v.: intravenös; KV: Kassenärztliche Vereinigung			

Die Empfehlungen zur EGFR-Mutationstestung wurden aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien entnommen.

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, 2013a), die Studienberichte der LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 Studie (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013c) sowie nationale und internationale Publikationen zu Patientenpräferenzstudien in der Indikation Lungenkrebs verwendet (Bridges et al., 2012; Mühlbacher und Bethge, 2014).

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. 2011. Fachinformation Cisplatin Accord[®] 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2011. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [2] Accord Healthcare Limited. 2014. Fachinformation Docetaxel Accord[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2014 (Data on File)
- [3] AstraZeneca AB. 2014. Fachinformation Iressa[®] 250 mg Filmtabletten (Gefitinib). Stand: September 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [4] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013a. Fachinformation Giotrif[®] 40 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: September 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [5] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Clinical Trial Report (Primary analysis; Revision 1): LUX-Lung 3; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U12-1199-02. (Data on file) Date of Revision: 18.02.2013.
- [6] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013c. Clinical Trial Report (Primary Analysis): LUX-Lung 6; A randomised, open-label, phase III study of BIBW 2992 versus chemotherapy as first-line treatment for patients with stage IIIB or IV adenocarcinoma of the lung harbouring an EGFR-activating mutation. Document Number: U13-1625-01. (Data on file) 24.04.2013.
- [7] Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnern, H. W., et al. 2012. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung Cancer*, 77 (1), 224-31.
- [8] Du Bois, D. & Du Bois, E. F. 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, 5 (5), 303-11; discussion 312-3.

- [09] Eli Lilly Nederland B.V. 2012. Fachinformation Alimta® Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung (Pemetrexed). Stand: November 2012. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [10] Engelhardt, M., Berger, D., Duyster, J., et al. 2014. Das Blaue Buch - Hämatologie und Internistische Onkologie (5. Auflage). Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- [11] Ettinger, D., Wood, D., Akerley, W., et al. 2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3.2015 Verfügbar: <http://www.nccn.org/clinical.asp> [Aufgerufen am 14.01.2015].
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014a. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-364/AM-RL-VI-Off-label-2014-10-08.pdf> [Aufgerufen am 02.03.2015].
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014b. 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. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf? [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-076. Afatinib zur Behandlung des Lungenkarzinoms (Data on file) 27.01.2015.
- [15] GKV-Spitzenverband. 2014. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V. Stand: 01.09.2014. Verfügbar: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2014/september/09-01/festbetrage-20140901.pdf> [Aufgerufen am 02.03.2015].
- [16] GKV-Spitzenverband & Deutsche 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/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf [Aufgerufen am 02.03.2015].
- [17] Goeckenjan, G., Sitter, H., Thomas, M., et al. 2010. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. *Pneumologie*, 64 Suppl 2, e1-164.
- [18] Griesinger, F., Eberhardt, W., Früh, M., et al. 2015. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Leitlinie. Stand: April 2015. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf> [Aufgerufen am 16.04.2015].
- [19] Hexal AG. 2012. Fachinformation Gemcitabin Hexal® 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2012 (Data on File)
- [20] Hexal AG. 2014. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2014 (Data on File)
- [21] Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. 2015. Übersicht über die besonders förderungswürdigen Leistungen und die Einzelleistungen im 1. Quartal 2015. Stand: 16.03.2015. Verfügbar: http://www.kvbawue.de/abrechnung_honorar/honorarverteilung/arthonorare/einzelleistungen/ [Aufgerufen am 02.04.2015].
- [22] 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 18.03.2015].
- [23] 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 01.04.2015].
- [24] Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. 2015. Symbolnummerverzeichnis - Kassenärztlichen Vereinbarung Brandenburg, gültig ab: 01.01.2015. Verfügbar: <http://www.kvbb.de/fileadmin/kvbb/dam/Praxis/Abrechnung/Symbolnummernverzeichnis.pdf> [Aufgerufen am 19.03.2015].
- [25] Kassenärztliche Vereinigung Bremen. 2014. Regionale Pseudo-Nrn.-Gebührenordnung. Stand: 01.07.2014. Verfügbar: <http://www.kvhb.de/sites/default/files/pseudonrn20140701.pdf> [Aufgerufen am 19.03.2015].
- [26] 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 19.03.2015].
- [27] Kassenärztliche Vereinigung Hessen. 2014. Hessenspezifische Abrechnungsnummern - 2. Quartal 2014. Stand: 21.05.2014. Verfügbar: http://www.kvhessen.de/fileadmin/media/documents/2-14_Hess-Abrechnungsnummern_Stand-2014-04-15.pdf [Aufgerufen am 19.03.2015].
- [28] 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 02.03.2015].
- [29] 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 02.03.2015].
- [30] 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 02.03.2015].
- [31] Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz. 2011. Nachtrag zur Onkologie-Vereinbarung ab 1. April 2011
- [32] Kassenärztliche Vereinigung Saarland. 2014. Regionale Abrechnungsziffern - Ergänzung zur regionalen Euro-Gebührenordnung gemäß § 87a Abs. 2 SGB V. Stand: 01.07.2014. Verfügbar: <http://www.kvsaarland.de/dante->

- [cms/app_data/adam/repo/28197_regionale_abrechnungsziffern_kvs_01072014.pdf](#)
[Aufgerufen am 19.03.2015].
- [33] Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt. 2013. Gebührenordnung für das Quartal 20133. Stand: 13.05.2013. Verfügbar: http://www.kvsa.de/fileadmin/user_upload/PDF/Praxis/EBM_2013/Gebuehrenordnung_3_2013.pdf [Aufgerufen am 02.03.2015].
- [34] 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 01.04.2015].
- [35] 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 02.03.2015].
- [36] Kassenärztliche Vereinigung Thüringen. 2009. Vereinbarung über die besonders qualifizierte ambulante onkologische Versorgung (Onkologie-Vereinbarung). Stand 17.12.2009. Verfügbar: http://www.kv-thueringen.de/mitglieder/vertraege/o/onkologie_vereinbarung/onkologie_vereinb_ab_2010/00_Vereinbarung_alle_kk.pdf [Aufgerufen am 02.03.2015].
- [37] Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. 2015. Symbolnummern für die Abrechnung Primärkassen, Ersatzkassen und Sonstige Kostenträger. Version 15.1.5 Stand: 01.01.2015. Verfügbar: <http://www.kvwl.de/arzt/abrechnung/snr/snr.pdf> [Aufgerufen am 19.03.2015].
- [38] Keedy, V. L., Temin, S., Somerfield, M. R., et al. 2011. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol*, 29 (15), 2121-7.
- [39] Lauer-Fischer GmbH. 2015. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank [Online]. Verfügbar: www.lauer-fischer.de. Zuletzt geändert am: 15.02.2015. [Aufgerufen am 16.02.2015].
- [40] Mühlbacher, A. C. & Bethge, S. 2014. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *Eur J Health Econ*, DOI 10.1007/s10198-014-0622-4.
- [41] ratiopharm GmbH. 2014. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 23.02.2015].
- [42] 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.
- [43] Roche Registration Limited. 2013. Fachinformation Tarceva® 25 mg/100 mg/150 mg Filmtabletten (Erlotinib). Stand: Dezember 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [44] 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].

- [45] SUN Pharmaceuticals Germany GmbH. 2014. Fachinformation Carboplatin SUN[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2014. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 23.02.2015].
- [46] Vitane Pharma GmbH. 2014. Fachinformation Paclitaxel Vitane[®] 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2014 (Data on File)
- [47] 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/klassi/downloadcenter/atcddd/arbeitsgruppe/2015/ag-atc-beschluss-2041128.pdf> [Aufgerufen am 19.03.2015].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Zusammenfassung des Abschnitts 3.4

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

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

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

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Es liegen keine Anforderungen an die Infrastruktur vor.

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

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

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

Dosiserhöhung

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

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

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

Tabelle 3-FF: Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Medikamentenbedingte unerwünschte CTCAE ^a -Ereignisse	Empfohlene Afatinib-Dosierung	
Grad 1 oder Grad 2	Keine Unterbrechung ^b	Keine Dosisanpassung
Grad 2 (längerfristig ^c oder nicht tolerierbar) oder Grad ≥ 3	Unterbrechen bis Grad 0/1 ^b	Wiederaufnehmen mit Dosisreduktion in 10 mg-Schritten ^d : <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

Patienten, die eine Behandlung mit einem P-gp-Inhibitor benötigen, sollten diesen zeitlich versetzt einnehmen, d. h. der P-gp-Inhibitor sollte mit möglichst großem zeitlichem Abstand zu Afatinib eingenommen werden. Das bedeutet vorzugsweise mit einem Abstand von 6 Stunden zu Afatinib (für P-gp-Inhibitoren, die zweimal täglich eingenommen werden) oder 12 Stunden (für P-gp-Inhibitoren, die einmal täglich eingenommen werden).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen. Die Tabletten sind unzerkaut im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Bei Patienten, die die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können sie in etwa 100 mL kohlenstoffsaurem 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 sich in ganz kleine Partikel aufgelöst hat. Die Dispersion sollte umgehend getrunken werden. Das Glas sollte anschließend mit etwa 100 mL Wasser gespült und auch dieses Wasser getrunken werden. Die Dispersion kann auch über eine Magensonde gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Afatinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus

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

Diarrhö

Bei mit Afatinib behandelten Patienten wurde über Diarrhö berichtet, darunter schwere Fälle. Eine Diarrhö kann zu Dehydratation (mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion) führen, was in seltenen Fällen zum Tode führte. Die Diarrhö trat in der Regel in den ersten zwei Behandlungswochen und eine Grad-3-Diarrhö meist in den ersten

sechs Behandlungswochen auf. Daher muss sie, insbesondere in den ersten sechs Behandlungswochen, bereits bei ersten Anzeichen proaktiv mit adäquater Hydrierung und Antidiarrhoika behandelt werden. Dabei sollte die Dosis der eingesetzten Antidiarrhoika (z. B. Loperamid), falls erforderlich, bis auf die höchste empfohlene zugelassene Dosis gesteigert werden. Antidiarrhoika müssen für den Patienten schnell zugänglich sein, damit er bereits bei den ersten Anzeichen einer Diarrhö mit der Behandlung beginnen und diese fortsetzen kann, bis er für mindestens 12 Stunden keine weichen Stühle mehr hat. Bei schwerer Diarrhö kann es erforderlich sein, die Behandlung mit Afatinib zu unterbrechen, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung ganz abzusetzen. Dehydrierte Patienten benötigen gegebenenfalls eine intravenöse Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr.

UE im Bereich der Haut

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

Weibliches Geschlecht, niedrigeres Körpergewicht oder vorbestehende Beeinträchtigung der Nierenfunktion

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

Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Es liegen Berichte vor über ILD und ILD-artige Ereignisse (wie Lungeninfiltrate, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, allergische Alveolitis) mit zum Teil tödlichem Verlauf bei Patienten, die Afatinib zur Behandlung eines NSCLC erhielten. Bei 0,7% von mehr als 3.800 behandelten Patienten wurden medikamentenbedingte ILD-artige Nebenwirkungen beschrieben. ILD-artige Nebenwirkungen vom CTCAE-Grad ≥ 3 wurden bei 0,5% der Patienten beobachtet. Afatinib wurde nicht bei Patienten mit ILD in der Vorgeschichte untersucht.

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

Schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

Keratitis

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

Linksventrikuläre Funktion

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

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

Wechselwirkungen mit P-gp

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

Lactose

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteltransportsystemen

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

In-vitro-Studien zeigten, dass Afatinib ein P-gp- und BCRP-Substrat ist. Die Gabe des starken P-gp- und BCRP-Inhibitors Ritonavir (200 mg zweimal täglich für drei Tage) 1 Stunde vor einer Afatinib-Einzeldosis von 20 mg erhöhte die Afatinib-Plasmaspiegel um 48% (AUC [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 6 Stunden oder 12 Stunden.

Einfluss von P-gp-Induktoren auf Afatinib

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

Einfluss von Afatinib auf P-gp-Substrate

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

Wechselwirkungen mit dem BCRP

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

Einfluss von Nahrung auf Afatinib

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Afatinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung mit Afatinib wurde bei einigen Patienten über

okulare 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-GG angegeben. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö und unerwünschte Ereignisse im Bereich der Haut sowie Stomatitis und Paronychie (siehe Tabelle 3-HH). ILD-ähnliche Nebenwirkungen traten bei 0,7% der mit Afatinib behandelten Patienten auf. Insgesamt wurde durch eine Dosisreduktion die Inzidenz häufiger Nebenwirkungen vermindert.

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-GG: Nebenwirkungen nach Häufigkeitsgruppe

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

NCI-CTCAE-Grad	Afatinib (40 mg/Tag) N=229			Cisplatin+Pemetrexed N=111		
	Alle Grade	3	4	Alle Grade	3	4
MedDRA bevorzugter Begriff	%	%	%	%	%	%
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Paronychie ¹	57,6	11,4	0	0	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Appetit vermindert	20,5	3,1	0	53,2	2,7	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Epistaxis	13,1	0	0	0,9	0,9	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Diarrhö	95,2	14,4	0	15,3	0	0
Stomatitis ²	69,9	8,3	0,4	13,5	0,9	0
Cheilitis	12,2	0	0	0,9	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Ausschlag ³	70,3	14	0	6,3	0	0
Akneiforme Dermatitis ⁴	34,9	2,6	0	0	0	0
Trockene Haut ⁵	29,7	0,4	0	1,8	0	0
Pruritus ⁶	19,2	0,4	0	0,9	0	0
Untersuchungen						
Gewichtsverlust	10,5	0	0	9,0	0	0
¹ Umfasst Paronychie, Nagelinfektion, Nagelbettinfektion ² Umfasst Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Schleimhautentzündung, Ulzerationen im Mund, Erosion der Mundschleimhaut, Schleimhauterosion, Schleimhautulzeration ³ Umfasst die Gruppe der MedDRA bevorzugten Begriffe zu Ausschlag ⁴ Umfasst Akne, pustulöse Akne, akneiforme Dermatitis ⁵ Umfasst trockene Haut, rissige Haut ⁶ Umfasst Pruritus, generalisierter Pruritus CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 (>2,5- bis 5,0-fache der Obergrenze des Normalbereichs) waren bei <8% der mit diesem Arzneimittel behandelten Patienten, Grad 3-Anstiege (>5,0- bis 20,0-fache der Obergrenze des Normalbereichs) bei <4% der mit Afatinib behandelten Patienten zu verzeichnen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

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

Weitere Informationen zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen mit Transportsystemen der Arzneimittelaufnahme

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

Wechselwirkungen mit CYP-Enzymen

Beim Menschen wurde beobachtet, dass enzymatische Reaktionen beim Afatinib-Metabolismus eine zu vernachlässigende Rolle spielen. Etwa 2% einer Afatinib-Dosis wurden

durch FMO3 (Flavin Containing Monooxygenase 3) metabolisiert, und die CYP3A4-abhängige N-Demethylierung lag unterhalb der quantifizierbaren Nachweisgrenze. Afatinib hat weder einen hemmenden noch einen induzierenden Einfluss auf CYP-Enzyme. Wechselwirkungen zwischen diesem Arzneimittel und anderen Arzneimitteln, welche CYP-Enzyme beeinflussen oder von diesen metabolisiert werden, sind daher unwahrscheinlich.

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

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

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen 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, 2013b; European Medicines Agency, 2013):

Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Afatinib sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor (routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten) sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b).

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

Tabelle 3-II: Zusammenfassung der Maßnahmen der Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Gastrointestinale Perforation	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten.	Keine
Hypersensitivitätsreaktionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch Kennzeichnung (SmPC Abschnitt 4.3).	Keine
Wichtige fehlende Informationen:		
Pädiatrische Patienten (<18 Jahre)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2).	Keine
Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2 und 5.2).	Keine
Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörungen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2 und 5.2).	Keine
Patienten mit Herzerkrankungen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.4).	Keine
Mit Chemotherapie vorbehandelte NSCLC-Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen (zusätzliche Charakterisierung)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	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, 2013b; European Medicines Agency, 2013)

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

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

3.4.5 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, 2013a; Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2013b; European Medicines Agency, 2013).

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. 2013a. Fachinformation Giotrif[®] 40 mg Filmtabletten (Afatinib). Stand: September 2013. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de/> [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [2] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2013b. Risk Management Plan (Version 2.0). Document Number: U12-1933-06 (Data on file) 05.08.2013.
- [3] European Medicines Agency. 2013. CHMP assessment report/EPAR: Giotrif (Procedure No. EMEA/H/C/002280). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002280/WC500152394.pdf [Aufgerufen am 26.02.2015].
- [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 02.03.2015].