

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Vom 8. Mai 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Afatinib ist der 15. November 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 15. November 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Februar 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Afatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz

(qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Afatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Afatinib (Giotrif®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen ist:

Noch nicht vorbehandelte Patienten:

- Gefitinib oder Erlotinib

oder

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes
- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:
 - Gemcitabin.

Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:

- Gefitinib oder Erlotinib.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.01.2013 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bevacizumab, Carboplatin, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom grundsätzlich die operative Resektion (bei primärer/sekundärer Operabilität) und die Strahlentherapie (einschließlich Protonentherapie) in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach nach §35a SGB V - Crizotinib, 2. Mai 2013.
 - Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use vom 21. November 2006: Off-Label-Indikationserweiterung für Carboplatin zur Kombinationstherapie des NSCLC.
 - Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Protonentherapie bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem NSCLC der UICC Stadien I-III vom 21. Oktober 2010: Aussetzung der Beschlussfassung im Rahmen der Methodenbewertung bis zum 31. Dezember 2015.
 - Abschlussbericht Protonentherapie beim NSCLC, Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung), 13. Januar 2011.
- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt symptomorientiert palliativ sowie in Abhängigkeit von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, EGFR-Status und Therapiewunsch des Patienten. Tumore mit aktivierenden Mutationen des EGFR weisen in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf und sind in der Regel ALK-negativ.

Auf Basis des Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz aus Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie bei EGFR-TKI-naiven Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen die TKI Gefitinib oder Erlotinib in Betracht. Daneben stellt für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 eine Cisplatin-basierte Kombinationstherapie eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Hier ist auf Grundlage der Evidenz von einer vergleichbaren Wirksamkeit der als Kombinationspartner in Betracht kommenden Drittgenerations-zytostatika auszugehen. Hinsichtlich der wirkstoffspezifischen Unterschiede im Toxizitätsprofil der verschiedenen Cisplatin-basierten Kombinationstherapien sind patientenindividuelle Kriterien für die Therapieentscheidung ausschlaggebend. Für noch nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit ECOG-PS 2 wird auf Basis der vorliegenden Evidenz, neben den bereits erwähnten TKI, auch eine Monotherapie mit Gemcitabin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens die Studien LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 vor. Im Stellungnahmeverfahren wurden zusätzliche Analysen unter Verwendung von Daten der Studie LUX-Lung 1 eingebracht.

Die Studie LUX-Lung 1 wird in der Bewertung des G-BA nicht berücksichtigt, da die eingeschlossenen Patienten nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Afatinib entsprechen: Es handelt sich hier um bereits mit TKI vorbehandelte Patienten, bei denen zudem keine systematische Testung des EGFR-Mutationsstatus erfolgte. Die Studie LUX-Lung 2 wird in der Bewertung des G-BA nicht herangezogen, da es sich hierbei um eine einarmige Studie handelt, in der keine Daten im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie generiert wurden. Auch die Studie LUX-Lung 6 wird in der Bewertung des G-BA nicht berücksichtigt. In dieser Studie wurde als Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin verwendet. Allerdings wurde Gemcitabin in einer Dosierung von 1000 mg/m² Körperoberfläche eingesetzt, was nicht der zulassungskonformen Dosierung von Gemcitabin in Deutschland entspricht (1250 mg/m² Körperoberfläche im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Cisplatin). Zudem wurde die Studie LUX-Lung 6 ausschließlich im asiatischen Raum durchgeführt.

Die Bewertung des G-BA basiert somit auf den Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. In die Studie eingeschlossen wurden nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit Adenokarzinom der Lunge (Stadium IIIB oder IV) mit aktivierenden EGFR-Mutationen und einem ECOG-PS von 0 oder 1 zu Studienbeginn. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, in der Afatinib gegeben wurde oder eine Kontrollgruppe, in der Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed gegeben wurde. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ethnie (asiatisch, nicht-asiatisch) und nach EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R oder andere Mutationen). 72 % der Patienten waren asiatischer Abstammung, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt wird. Die Intent-to-Treat (ITT) Population der Studie bestand aus 230 Patienten in der Interventionsgruppe und 115 Patienten in der Kontrollgruppe.

Die Behandlung mit Afatinib erfolgte bis zur Krankheitsprogression, einer Unverträglichkeit der Therapie oder einem Therapieabbruch durch den behandelten Arzt oder den Patienten. Die mediane Behandlungszeit mit Afatinib betrug 336 Tage. Patienten konnten nach Beendigung der Behandlung mit Afatinib zu einer geeigneten Folgetherapie wechseln, nach Möglichkeit zu einer Chemotherapie.

Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed wurde über maximal sechs 21-Tage-Zyklen eingesetzt. Die Behandlung mit der Kombinationstherapie konnte bei Krankheitsprogression, Unverträglichkeit, nicht akzeptablen Nebenwirkungen oder auf Wunsch des Patienten oder des Arztes vorzeitig abgebrochen werden. Die mediane Behandlungszeit betrug für die Kombinationstherapie 105 Tage. Nach Beendigung der Behandlung oder bei

Krankheitsprogression konnten die Patienten eine geeignete Folgetherapie erhalten, nach Möglichkeit eine Monochemotherapie oder einen TKI.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Als sekundäre Endpunkte wurden Gesamtüberleben, Symptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht. Daten zu Nebenwirkungen wurden bis zu 28 Tage nach Ende der Studienbehandlung erhoben. Die Erhebung von Daten zu Symptomatik und Lebensqualität erfolgte bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zu einem Therapiewechsel. Bei der Erhebung des Gesamtüberlebens wurden auch Todesfälle berücksichtigt, die nach Therapiewechseln auftraten.

Die finale confirmatorische Analyse des primären Endpunkts PFS erfolgte zum Datenschnitt am 9. Februar 2012. Zu diesem Zeitpunkt wurden auch eine Interimsanalyse des Gesamtüberlebens sowie Auswertungen der anderen sekundären Endpunkte durchgeführt. Auf Veranlassung der Zulassungsbehörden wurde zudem eine zweite Analyse des Gesamtüberlebens zum Datenschnitt am 21. Januar 2013 durchgeführt. Die Studie LUX-Lung 3 war zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach 209 Todesfällen geplant.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Afatinib wie folgt bewertet:

1) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1:

a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und der EGFR-Mutation Del19 liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Afatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt: Gesamtüberleben) erreicht wird.

b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und der EGFR-Mutation L858R liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Afatinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen erreicht wird.

c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 und anderen EGFR-Mutationen liegt ein Hinweis für einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor.

Begründung:

Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung stuft der G-BA den Nutzen von Afatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als geringer ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed liegt gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV ein geringerer Nutzen vor, da eine Verringerung der Überlebensdauer (Endpunkt: Gesamtüberleben) beobachtet wird.

Ergebnisse der Studie LUX-Lung 3 auf Endpunktebene

Mortalität

Für das Gesamtüberleben wurden Ergebnisse zu zwei Auswertungszeitpunkten vorgelegt. Hierbei handelt es sich um Interimsanalysen. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach 209 Todesfällen geplant und liegt noch nicht vor.

Zum 1. Datenschnitt (9. Februar 2012) und zum 2. Datenschnitt (21. Januar 2013) lagen für die Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zu beiden Datenschnitten wurden Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R, andere Mutationen) beobachtet (Interaktionstests: 1. Datenschnitt: $p = 0,033$; 2. Datenschnitt: $p = 0,002$). Daher werden für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich nur zum 2. Datenschnitt. Zu diesem Zeitpunkt lag in der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 das mediane Gesamtüberleben im Interventionsarm bei 31,57 Monate versus 21,13 Monate im Kontrollarm (HR 0,55, 95 % KI [0,36; 0,85]; $p = 0,006$). In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation L858R lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Subgruppe der anderen EGFR-Mutationen zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Afatinib (HR 3,08, 95 %KI [1,04; 9,15]; $p = 0,034$).

Bei der Subgruppe der Patienten mit "anderen EGFR-Mutationen" handelt es sich um eine kleine Teilpopulation der Studie LUX-Lung 3 (26 Patienten im Interventionsarm und 11 Patienten im Kontrollarm) mit verschiedenen Typen von EGFR-Mutationen. Auch liegt bei einzelnen Mutationen eine Ungleichverteilung zwischen den Behandlungsarmen vor.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod, war der primäre Endpunkt der Studie.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (9. Februar 2012) betrug das mediane PFS in der Gesamtpopulation 11,1 Monate im Interventionsarm versus 6,9 Monate im Kontrollarm (HR = 0,58; 95 % KI [0,43; 0,78]; $p = 0,0004$). Es wurden Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Del19, L858R, andere Mutationen) beobachtet. In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag das mediane PFS im

Interventionsarm bei 13,7 Monaten versus 5,55 Monaten im Kontrollarm (HR = 0,28, 95 % KI [0,18; 0,44]; $p < 0,0001$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Auch tumorbedingte Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden in der Studie bereits direkt mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und QLQ-C30 erhoben. Dagegen erfolgte beim PFS die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten wurde mit den Symptomskalen des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 sowie des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Dabei wurden zwei Operationalisierungen verwendet: Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus wurden für alle Endpunkte der Symptomskalen und für beide Operationalisierungen untersucht.

In der Gesamtpopulation traten signifikante Unterschiede zugunsten von Afatinib bei folgenden Endpunkten auf: Dyspnoe, Husten, Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (Brust), Haarausfall, Fatigue, sowie Übelkeit und Erbrechen. Für die Endpunkte Dyspnoe und Fatigue zeigten sich zudem relevante Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus.

Signifikante Unterschiede zuungunsten von Afatinib traten in der Gesamtpopulation für folgende Endpunkte auf: Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Diarrhö. Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus lagen nicht vor.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Symptomatik ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen in der Studie LUX-Lung 3 ergibt.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe wurden mit beiden Fragebögen und jeweils für beide Operationalisierungen der Symptomatik Unterschiede zugunsten von Afatinib beobachtet.

In der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik bei 40,8 % im Interventionsarm versus 24,3 % im Kontrollarm (QLQ-LC13), bzw. bei 43,1 % im Interventionsarm versus 29 % im Kontrollarm (QLQ-C30). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 51,3 % im Interventionsarm versus 58,3 % im Kontrollarm (QLQ-LC13), bzw. bei 36,1 % im Interventionsarm versus 47,8 % im Kontrollarm (QLQ-C30). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 10,3 Monate im Interventionsarm versus 2,9 Monate im Kontrollarm (QLC-LC13). Diese Unterschiede sind statistisch signifikant (QLC-LC13: $p = 0,015$; QLQ-C30: $p < 0,001$).

Es wurden zudem Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus beobachtet (Interaktionstests: Verbesserung der Symptomatik: $p = 0,020$ (QLQ-LC13) bzw. $p = 0,021$ (QLQ-C30); Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: $p = 0,003$ (QLQ-LC13) bzw. $p = 0,002$ (QLQ-C30). Daher werden für die Bewertung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.

Die Subgruppeneffekte zeigten sich zwischen Patienten, bei denen entweder eine EGFR-Mutation Del19 oder eine EGFR-Mutation L858R vorliegt (Subgruppe EGFR Del19/L858R) und Patienten mit anderen EGFR Mutationen. In der Subgruppe EGFR Del19/L858R lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik bei 42,6 % im Interventionsarm versus 21,9 % im Kontrollarm (QLQ-LC13; $p = 0,002$), bzw. bei 45,6 % im Interventionsarm versus 27,1 % im Kontrollarm (QLQ-C30; $p = 0,005$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 47,1 % im Interventionsarm versus 58,7 % im Kontrollarm (QLQ-LC13; $p < 0,001$), bzw. bei 33,3 % im Interventionsarm versus 50 % im Kontrollarm (QLQ-C30; $p < 0,001$). In der Subgruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Dyspnoe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Husten

Für den Endpunkt Husten zeigten sich in der Gesamtpopulation statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Afatinib. Eine Verbesserung der Symptomatik trat bei 55,5 % der Patienten des Interventionsarms versus 36,2 % der Patienten des Kontrollarms auf ($p = 0,003$). Der Anteil der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik betrug 33,9 % im Interventionsarm versus 38,3 % im Kontrollarm ($p = 0,007$).

Schmerzen (Arm/Schulter)

Für den Endpunkt Schmerzen (Arm/Schulter) wurde in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib beobachtet: Eine Verbesserung der Symptomatik zeigte sich bei 30,3 % der Patienten des Interventionsarms versus bei 17,8 % der Patienten des Kontrollarms ($p = 0,022$).

Schmerzen (Brust)

Für den Endpunkt Schmerzen (Brust) trat in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib auf: Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik betrug 34,3 % im Interventionsarm versus 39,1 % im Kontrollarm ($p = 0,023$).

Haarausfall

Für den Endpunkt Haarausfall zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Afatinib: Die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik lag bei 3,5 Monaten im Interventionsarm versus 1,7 Monaten im Kontrollarm ($p < 0,001$).

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue wurde in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib beobachtet: Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 63,5 % im Interventionsarm versus 69,6 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 3 Monate im Interventionsarm versus 1,7 Monate im Kontrollarm ($p = 0,009$). Zudem zeigte sich ein Hinweis auf Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Interaktionstests: Verbesserung der Symptomatik: $p = 0,009$; Zeit bis zur Verschlechterung der

Symptomatik: $p = 0,077$). Für die Bewertung Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.

In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik bei 63,7 % im Interventionsarm versus 78,9 % im Kontrollarm ($p = 0,002$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Fatigue keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Übelkeit und Erbrechen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen trat in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Afatinib auf: Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik betrug 22 % im Interventionsarm versus 8,4 % im Kontrollarm ($p = 0,005$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 53,5 % im Interventionsarm versus 64,3 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 7,4 Monate im Interventionsarm versus 2,1 Monate im Kontrollarm ($p < 0,001$).

Mundschmerzen

Für den Endpunkt Mundschmerzen zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Afatinib: Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 84,3 % im Interventionsarm versus 59,1 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 0,8 Monate im Interventionsarm versus 2,9 Monate im Kontrollarm ($p < 0,001$).

Schluckbeschwerden

Für den Endpunkt Schluckbeschwerden zeigte sich in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Afatinib: Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 61,7 % im Interventionsarm versus 37,4 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 2,8 Monate im Interventionsarm versus 10,4 Monate im Kontrollarm ($p < 0,001$).

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö trat in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Afatinib auf: Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik betrug 5 % im Interventionsarm versus 15 % im Kontrollarm ($p = 0,004$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik lag bei 90,4 % im Interventionsarm versus 26,1 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 0,8 Monate im Interventionsarm versus 13,7 Monate im Kontrollarm ($p < 0,001$).

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Lebensqualität der Patienten wurde mit den Funktionskalen des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, unter Verwendung der Operationalisierungen Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert) und Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Subgruppeneffekte nach EGFR-Mutationsstatus wurden für alle Endpunkte der Funktionskalen und für beide Operationalisierungen untersucht.

Für den Endpunkt Körperliche Funktion wurden für beide Operationalisierungen Unterschiede zugunsten von Afatinib beobachtet.

In der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 24,3 % im Interventionsarm versus 11,2 % im Kontrollarm ($p = 0,009$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 58,7 % im Interventionsarm versus 60,9 % im Kontrollarm und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug 5,6 Monate im Interventionsarm versus 2,8 Monate im Kontrollarm ($p = 0,035$). Zudem zeigte sich ein Hinweis auf Subgruppeneffekte in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus (Interaktionstests: Verbesserung der Symptomatik: $p = 0,143$; Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik: $p = 0,006$). Für die Bewertung Zusatznutzens werden daher die Ergebnisse der Subgruppen herangezogen.

In der Subgruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 lag der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der körperlichen Funktion bei 27,1 % im Interventionsarm versus 8,9 % im Kontrollarm ($p = 0,015$). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion lag bei 50,4 % im Interventionsarm versus 68,4 % im Kontrollarm ($p < 0,001$). In den Subgruppen der Patienten mit EGFR-Mutation L858R oder anderen EGFR-Mutationen ergaben sich für den Endpunkt Körperliche Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die anderen Endpunkte zur Lebensqualität wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gesamtpopulation und auch keine relevanten Subgruppeneffekte beobachtet.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Lebensqualität ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.

EQ-5D

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auch mit dem generischen Fragebogen EQ-5D erhoben. Allerdings wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Ergebnisse für die einzelnen Skalen des Fragebogens vorgelegt. Zudem wurden für die Ergebnisse zur VAS (visuelle Analogskala zur Bewertung des Gesundheitszustands) keine Subgruppenanalysen vorgelegt, obwohl die Ergebnisse des onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 relevante Effektmodifikationen zeigten. Die Daten zum EQ-5D werden daher in der Bewertung des G-BA nicht herangezogen.

Nebenwirkungen

Den erwünschten Effekten von Afatinib stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. Ein Vergleich der Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen wird jedoch durch deutliche Unterschiede in der Beobachtungsdauer erschwert. So betrug die mediane Behandlungszeit 336 Tage im Interventionsarm versus 105 Tage im Kontrollarm. Die Erhebung von Daten zu Nebenwirkungen erfolgte bis zu 28 Tage nach Behandlungsende. Daraus ergibt sich eine fast dreimal längere Beobachtungszeit im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm. In der Bewertung des G-BA werden daher keine quantitativen statistischen Analysen zum Vergleich der Ergebnisse in den beiden Studienarmen durchgeführt, sondern lediglich die jeweils beobachteten naiven Proportionen dargestellt. Aufgrund der bereits für die Gesamtpopulation bestehenden Unsicherheit der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wurden auch keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Auf Basis der naiven Proportionen zeigten sich zwischen den Studienarmen keine bedeutsamen Unterschiede bei den Häufigkeiten der Patienten mit mindestens einem

unerwünschten Ereignis, mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, mindestens einem UE mit CTCAE-Schweregrad 3 oder 4, bzw. mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zu einem Studienabbruch führt.

Bei den häufigen schweren Nebenwirkungen (Nebenwirkungen mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten mindestens eines Studienarms auftraten) zeigten sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedliche therapiespezifische Schwerpunkte im Nebenwirkungsprofil. Geringere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm lagen vor bei Fatigue (2,2 % versus 9,9 %), Neutropenie (0,9 % versus 16,2 %) und Leukopenie (0,4 % versus 8,1 %). Höhere Raten im Interventionsarm verglichen mit dem Kontrollarm traten auf bei Diarrhö (14,8 % versus 1,8 %, Hautausschlag (13,1 % versus 0 %) und Nagelveränderung (11,4 % versus 0 %).

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Afatinib.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen, dass sich insbesondere aus der zwischen den Studienarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer sowie aus der fehlenden Verblindung der Studie LUX-Lung 3 ergibt.

Fazit:

a) Patienten mit EGFR-Mutation Del19

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit EGFR-Mutation Del19 ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als beträchtlich ergibt sich insbesondere aus der moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zudem liegen überwiegend positive Effekte bezogen auf die Symptomatik sowie ein positiver Effekt in Bezug auf die Lebensqualität (Endpunkt "Körperliche Funktion") vor. Eine Einstufung des Ausmaßes als erheblich ist nicht gerechtfertigt, auch da keine Heilung der Erkrankung, langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen dem geringen Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben Rechnung getragen, zum anderen aber auch das hohe Verzerrungspotential bei den Endpunkten zu Symptomatik und Nebenwirkungen sowie das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie berücksichtigt.

b) Patienten mit EGFR-Mutation L858R

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit EGFR-Mutation L858R ein geringer Zusatznutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Die Einstufung des Ausmaßes als gering berücksichtigt, dass bei Abwägung der Effekte zur Symptomatik die positiven Effekte überwiegen, die vorliegenden Symptome jedoch nicht als schwerwiegend betrachtet werden. Zudem lagen keine Verlängerung des Gesamtüberlebens und keine Verbesserung der Lebensqualität vor.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials bei den Endpunkten zur Symptomatik und zu den Nebenwirkungen wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.

c) Patienten mit anderen EGFR-Mutationen

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegt für Afatinib in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen ein geringerer Nutzen gegenüber Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed vor. Diese Einstufung trägt der Verringerung des Gesamtüberlebens in der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen Rechnung. Aufgrund der unterschiedlichen Mutationen innerhalb der Subgruppe ist nicht ausgeschlossen, dass für verschiedene einzelne Mutationen Ergebnisse mit unterschiedlicher Effektrichtung vorliegen können.

Die Wahrscheinlichkeit wird als Hinweis eingestuft. Hierbei wird zum einen das geringe Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt, zum anderen aber auch das Vorliegen von nur einer für die Nutzenbewertung geeigneten Studie.

2) Noch nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

3) Mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten:

Für mit einer oder mehreren Chemotherapie(n) vorbehandelte Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Afatinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

Die Nutzenbewertung zu Afatinib beruht auf den vorliegenden Ergebnissen der Studie LUX-Lung 3, die zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossen war. Die im Studienprotokoll geplante finale Auswertung des

Gesamtüberlebens liegt noch nicht vor. Auch im Hinblick auf die in einer Interimsanalyse beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom EGFR-Mutationsstatus bestehen weiterhin Unsicherheiten. Auf Basis der finalen Analyse zum Gesamtüberleben ist eine höhere Aussagesicherheit für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu erwarten. Auch wird erwartet, dass weitere, differenzierte Ergebnisse im Hinblick auf die heterogene Gruppe der Patienten mit anderen EGFR-Mutationen vorgelegt werden. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens bis zum 15. Mai 2015 für gerechtfertigt.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Afatinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Afatinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Afatinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die in der Dossierbewertung des IQWiG angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2014).

Ist in der jeweiligen Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wurde als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) wurde eine KOF von 1,89 m² zugrunde gelegt. Die KOF wurde mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 75,6 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von

1,72 m laut Mikrozensus 2009 errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

Die Kosten für ein Nachweisverfahren zum EGFR-Mutationsstatus wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass sowohl Patienten, die mit Afatinib, als auch Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, einmalig auf EGFR-Mutationsstatus des NSCLC getestet werden. Daher fallen diese Kosten sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Demnach besteht kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 31. Oktober 2012 eingegangen am 5. November 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Januar 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. Januar 2013 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat im Zuge weiterführender Beratungen für den Wirkstoff Afatinib die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung von EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-

Mutationen“ am 27. August 2013 modifiziert, der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 27. August 2013 über die zweckmäßige Vergleichstherapie informiert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. Oktober 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 15. November 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Afatinib ist der 15. November 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. November 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Afatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Februar 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Februar 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 10. März 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. April 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	14. Januar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	18. März 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. April 2014 15. April 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-

	22. April 2014	nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. April 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	8. Mai 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 8. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken